

М.Ж. Журинов  
А.М. Газалиев  
С.Д. Фазылов

ВИЗУАЛ

# ХИМИЯ

ЭФЕДРИНОВЫХ  
АЛКАЛОИДОВ

ХИМИЯ

ХИМИЯ

ХИМИЯ

ХИМИЯ

АКАДЕМИЯ НАУК КАЗАХСКОЙ ССР  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА И УГЛЕХИМИИ

М. Ж. ЖУРИНОВ, А. М. ГАЗАЛИЕВ,  
С. Д. ФАЗЫЛОВ

# ХИМИЯ ЭФЕДРИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ



АЛМА-АТА

«Наука» Казахской ССР

1990

УДК 541.138+539.193

Журинов М. Ж., Газалиев А. М., Фазылов С. Д. Химия эфедриновых алкалоидов. — Алма-Ата: Наука, 1990. — 144 с.

*В монографии впервые в отечественной и мировой литературе изложены сведения о методах извлечения из растительного сырья эфедриновых алкалоидов и их производных. Рассмотрена их стереоструктура и физико-химические свойства. Приведены сведения об их биологической активности, обсуждена взаимосвязь строения и физиологического действия указанных природных соединений. Представлены данные по распределению электронной плотности, полных энергий и дипольных моментов в молекулах эфедриновых алкалоидов и их производных, полученных с использованием современных методов квантовой химии.*

*Особое внимание уделено вопросу интенсификации процесса извлечения целевых алкалоидов из природных источников растительного происхождения с применением электрохимических методов.*

*Рассмотрены состояние и перспективы электрохимической модификации указанных алкалоидов в целях синтеза новых биологически активных веществ, которые могут применяться в фармакологии.*

*Книга предназначена для научных работников, преподавателей, аспирантов и студентов, специализирующихся в области физической органической химии, электрохимии и химии природных соединений.*

*Библиогр. 323 назв. Ил. 29. Табл. 34.*

Ответственный редактор  
член-корреспондент АН КазССР  
А. Ш. ШАРИФҚАНОВ

Рецензенты:  
доктора химических наук  
Б. Ф. МИНАЕВ, А. Д. КАГАРЛИЦКИЙ

Ж 1708000000—041  
407(05)—90 45 90

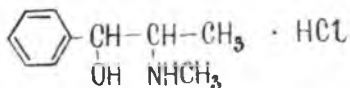
ISBN 5—628—00606—8

© Журинов М. Ж.,  
Газалиев А. М.,  
Фазылов С. Д.,  
1990

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема взаимосвязи химической природы органических веществ и их биологической активности относится к ряду важнейших и связана с созданием новых высокоэффективных лекарственных средств. Значительный интерес в решении некоторых ее аспектов представляют алкалоиды эфедринового ряда и их производные.

*l*-Эфедрин был выделен в 1887 г. из китайского вида *Ephedra sinica* (Stapf). Отметим, что растения, содержащие эфедрин, используются в медицине с глубокой древности. Так, за 3000 лет до нашей эры *Ephedra vulgaris* (морской хвощ) употребляли при кашле и высокой температуре [1, 2]. Основное лекарственное средство, полученное из травы эфедры, — *l*-эфедрин применяется в медицинской практике с 1924 г. в виде гидрохлорида [3, 4]:



*l*-1-Фенил-2-метиламинопропанола-1-гидрохлорид

Химия и фармакология эфедрина рассмотрены в статьях [1,5—9], обширные сведения приведены в монографии Генри [10]. Однако изложение материала в них связано с обсуждением преимущественно частных вопросов химии и фармакологии эфедрина и его производных. Обобщающие работы в этой области пока отсутствуют.

В монографии сделана попытка дать обзор и систематику работ по исследованию свойств, методов синтеза и превращений эфедриновых алкалоидов, в том числе и данных, полученных авторами.

В главе 1 приведены результаты исследований стереоструктуры эфедриновых алкалоидов и их конформационного анализа с ис-

пользованием методов рентгеноструктурного анализа и квантовой химии.

Вторая глава посвящена методам качественного и количественного определения алкалоида *l*-эфедрина и его изомера *d*-псевдоэфедрина в растительном сырье и сложных лекарственных смесях, а также методам извлечения суммы алкалоидов из растительного сырья.

В главе 3 рассмотрены различные методы синтеза производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина. Приведены сведения об их биологической активности, обсуждается взаимосвязь строения и физиологической активности синтезированных производных эфедрина.

Данные по использованию электрохимических методов в синтезе биологически активных производных эфедриновых алкалоидов представлены в главе 4.

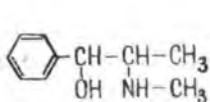
Результаты исследования антихолинэстеразной активности некоторых фосфорорганических производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина приведены в главе 5.

В целях приближения изложенного материала к проблемам органического синтеза в соответствующих разделах приводятся описания методики получения производных эфедриновых алкалоидов.

## СТРОЕНИЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЭФЕДРИНА

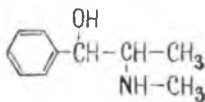
### 1.1. Физико-химические константы и методы получения

В молекуле 1-фенил-2-метиламинопропанола-1 содержится 2 асимметрических атома углерода, в связи с чем возможно существование нескольких оптически активных изомеров. Наибольшее значение из них имеют эфедрин (*эритро*-изомер) и псевдоэфедрин (*трео*-изомер), существующие соответственно в виде двух оптически активных форм:



I

*эритро*-изомер



II

*трео*-изомер

Возможность взаимного превращения этих алкалоидов установлена в 1906 г. Шмидтом, при кипячении *l*-эфедрина с 25 % соляной кислотой он зафиксировал образование *d*-псевдоэфедрина [5, 11—16].

Физико-химические константы эфедрина и его изомеров представлены в табл. 1.

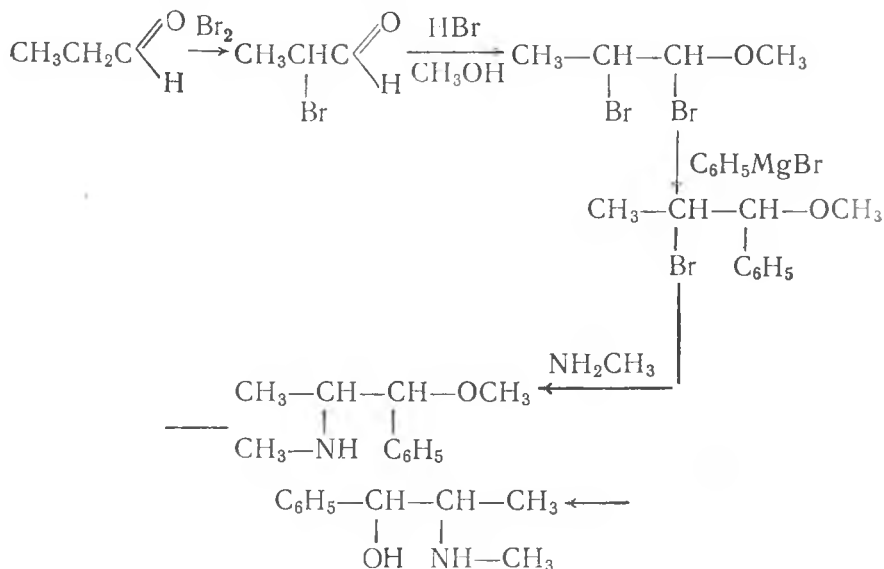
УФ-, ИК-, ЯМР-<sup>13</sup>C и ПМР-спектры эфедрина приведены на рис. 1—4.

До недавнего времени *l*-эфедрин получали исключительно из природного сырья — различных видов травы эфедры. Однако ограниченность ее запасов способствовала разработке промышленно доступных методов синтеза эфедрина, к которым, в частности, следует отнести микробиологический метод получения оптически активного эфедрина из бензальдегида и методы синтеза рацемического эфедрина из пропионовой кислоты и монохлоруксусной кислоты с последующим делением рацемата на оптические изомеры.

Таблица 1. Физико-химические константы эфедрина и его изомеров

Изомер	Т. пл., °С		[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> , гр.
	Основание	Гидрохлорид	
<i>l</i> -Эфедрин	73—74	216—217	—33+36
<i>d</i> -Эфедрин	73—74	216—217	+6,5
Рацемический эфедрин	73—74	188—189	—
<i>l</i> -Псевдоэфедрин	118—119	182	—52,9
<i>d</i> -Псевдоэфедрин	118—119	182	+52,9
Рацемический псевдо-эфедрин	118	186—187	—
<i>l</i> -N-метилэфедрин	87—88	—	+32,2
Нор- <i>l</i> -эфедрин	50	—	—14,5
Нор- <i>d</i> -псевдоэфедрин	77—78	—	+32,2

Впервые полный синтез эфедрина и его изомера осуществили в 1924 г. Шпет и Геринг [2, 5, 17, 18] из пропионового альдегида, брома и фенилмагнийбромида по следующей схеме:



В качестве продукта синтеза при этом был получен *dl*-псевдоэфедрин, изомеризованный в эфедрин. Эберггард [5, 19] исходил из

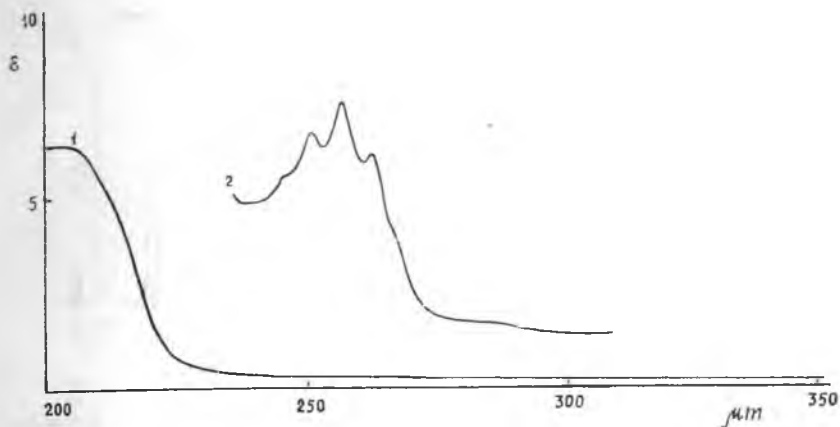


Рис. 1. УФ-спектр *d*-эфедрина, метанол, 243—197 ( $\epsilon$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ , 263—240.5: 1 —  $p$ — $p^*$ -переход замещенной аминогруппы; 2 —  $\pi$ — $\pi^*$ -переход ароматической группы

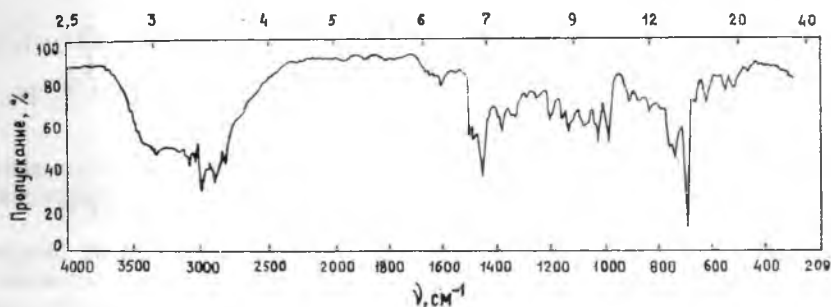


Рис. 2. ИК-спектр *d*-эфедрина

пропиофенона; промежуточно образующийся  $\alpha$ -метиламинопропиофенон он восстанавливал амальгамой натрия в разбавленной соляной кислоте и водородом в присутствии палладия на древесном угле. При этом главным образом получается *l*-псевдоэфедрин.

В 1929 г. Фурно [20—24] установил, что при конденсации бензола с бромангидридом  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты и последующем аминировании  $\alpha$ -бромпропиофенона (катализатор — платиновая чернь) в качестве основного продукта образуется *dl*-эфедрин. Несколько позже две другие группы авторов независимо одна от другой подвергли каталитическому гидрированию в присутствии кол-



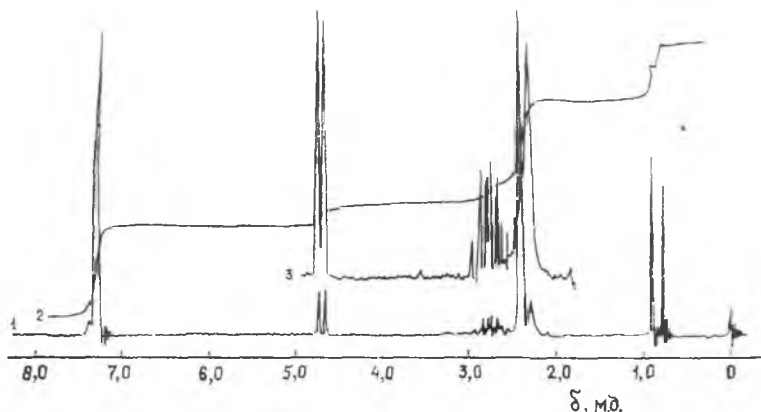
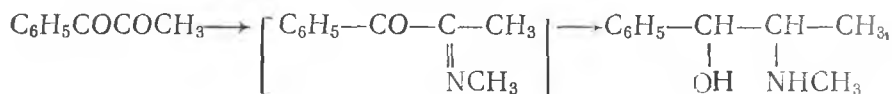


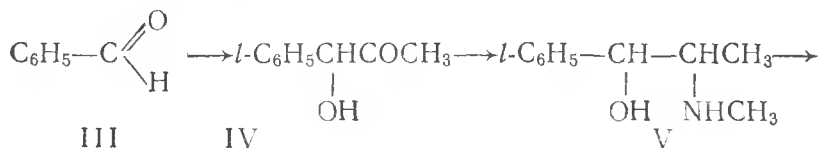
Рис. 3. ПМР-спектр *d*-эфедрина,  $\text{CDCl}_3$ : 1 — полный спектр; 2 — интегральная кривая; 3 — фрагмент спектра в области 1,8—4,8 м. д. при усилении в 100 раз

лоидной платины эквимольную смесь  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -,  $\beta$ -диксипропана и метиламина в спиртовом растворе [20, 22]:



конечный продукт указанного метода — *dl*-эфедрин с небольшой примесью *dl*-псевдоэфедрина. Этот способ имеет один существенный недостаток — сложный синтез исходного продукта.

Получение оптически активного *l*-эфедрина основано на биосинтезе левовращающего фенилацетилкарбинола (IV) в результате сбраживания патоки и сахара дрожжами при наличии бензальдегида (III) [19, 24]. Процесс брожения контролируют по изменению величины оптического вращения реакционной массы. По окончании биосинтеза выделяют 30—40 % IV, который подвергают восстановительному метиламинированию в дибутиловом эфире в присутствии платинового катализатора. Выделенный *l*-эфедрин (V) переводят в соответствующий гидрохлорид (VI):



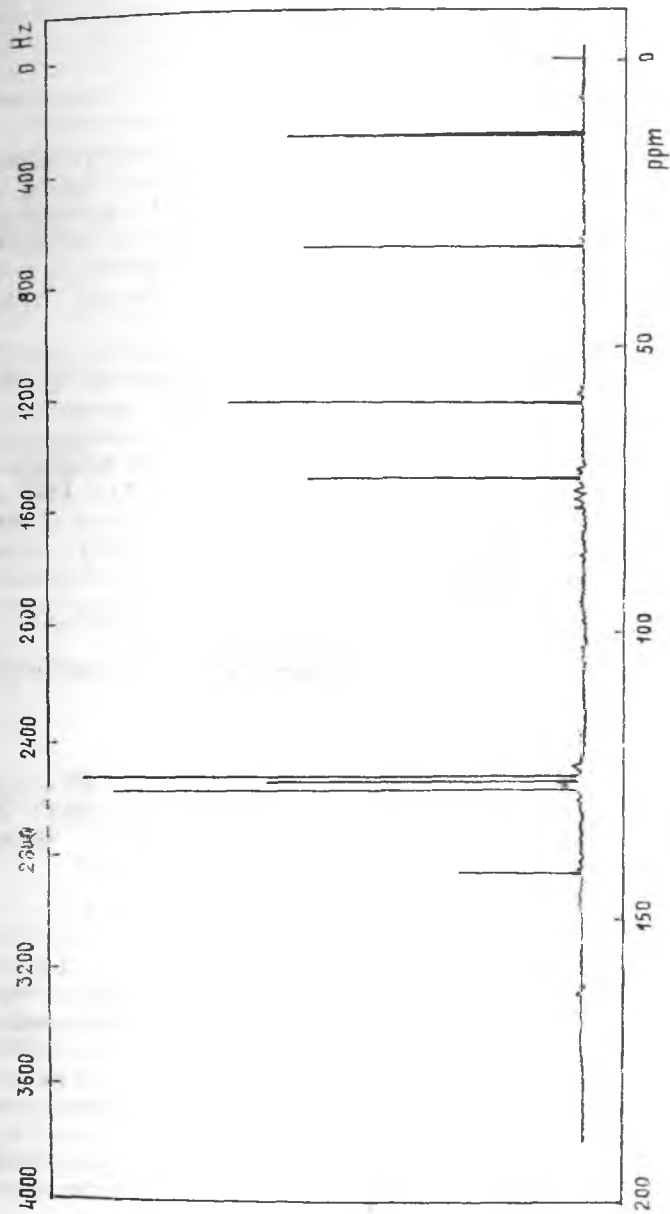
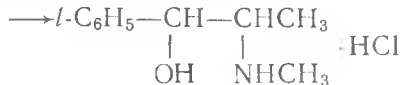


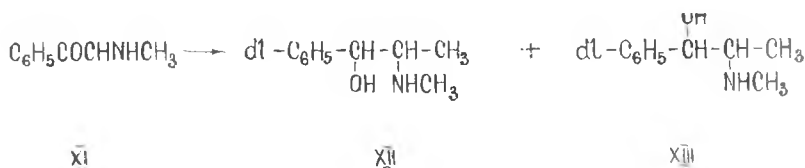
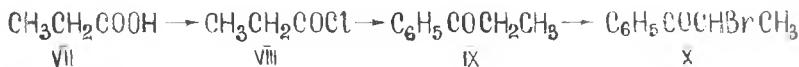
Рис. 4. ЯМР $^{13}\text{C}$ -спектр *d*-эфедрина,  $\text{CDCl}_3$ , TMS



VI

К несовершенствам данного способа следует отнести использование больших объемов пожароопасного диэтилового эфира, высокие требования к чистоте бензальдегида, значительные затраты пищевого сырья (для получения 1 кг *l*-эфедрина расходуется 9 кг сахара, 64 кг патоки, 6 кг дрожжей). Кроме того, *l*-фенилацетилкарбинол не стоек, и его необходимо хранить при низких температурах.

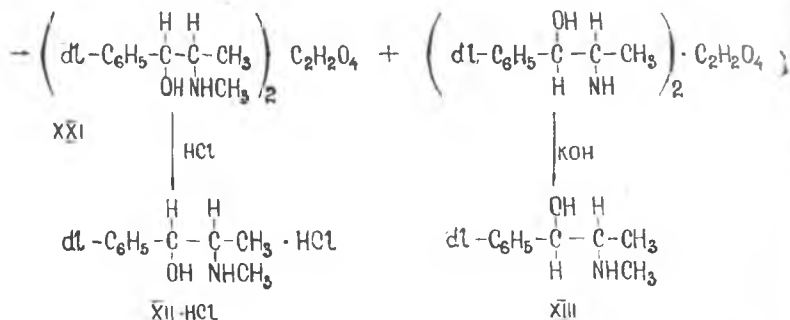
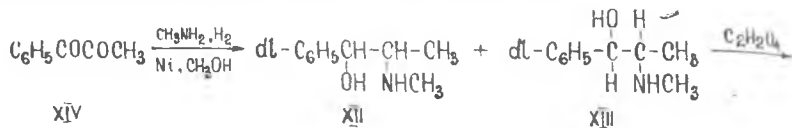
Синтез рацемического эфедрина из пропионовой кислоты (VII) основан на взаимодействии последней с треххлористым фосфором, образующийся при этом пропионилхлорид (VIII) превращают по реакции Фриделя—Крафтса в среде бензола в пропиофенон (IX), который бромруют до  $\alpha$ -бромпропиофенона (X) и действием метиламина переводят в  $\alpha$ -метиламинопропиофенон (XI). При каталитическом гидрировании XI с палладием на угле или с никелем Ренея образуется рацемическая смесь эфедрина (XII) и псевдоэфедрина (XIII), из которой XII выделяют в виде гидрохлорида [20, 21]:



*dl*-Эфедрин (XII) разделяют на оптические изомеры, *dl*-псевдоэфедрин (XIII) изомеризуют и получают дополнительное количество эфедрина. Деление на оптические изомеры можно проводить также и на стадии синтеза аминокетона (XI) с последующим восстановлением его левовращающего изомера и получением целевого продукта VI.

Использование относительно дорогостоящей пропионовой кислоты и образование в процессе производства в качестве промежу-





Для выделения практически важного *l*-эфедрина рацемический XII разделяют на оптические антиподы с помощью дибензоил-*d*-винной кислоты (XXII) и натриевую соль указанной кислоты, при этом из водного раствора выпадает труднорастворимый дибензоил-*d*-тарترات *d*-эфедрина (XXIII), а остающиеся в растворе соли *l*-эфедрина (VI) последовательным переводом в основание, а затем снова в гидрохлорид превращают в фармакопейный продукт.

Из соли XXIII регенерируют кислоту XXII и *d*-эфедрин (XXIV). Последний подвергают рацемизации нагреванием с этилатом натрия при 190—195 °С. Образующуюся смесь рацемических эфедрина (XII) и псевдоэфедрина (XIII) разделяют при помощи щавелевой кислоты.

*dl*-Псевдоэфедрин изомеризуют в тех же условиях, в которых проводят рацемизацию *d*-эфедрина с образованием рацемической смеси эфедрина и псевдоэфедрина. Выход *dl*-эфедрина, полученного после изомеризации *dl*-псевдоэфедрина, составляет 50 % [20, 23].

Лабораторный регламент получения *l*-эфедрина из монохлоруксусной кислоты следующий [21] \*:

1. *n*-Толуолсульфамидоуксусная кислота (XVII). К 13 л воды при перемешивании прибавляют 6,6 кг 42 % раствора едкого натра и 6,85 кг (40 моль) *n*-толуолсульфида (XVI). Массу нагревают до 40° и к раствору натриевой соли XVI приливают раствор 2,56 кг

\* В лабораторном регламенте температура приводится в °С.

(26,7 моль) 99,6 % монохлоруксусной кислоты (XV) в 3,75 л воды. После этого смесь нагревают 3 ч при 90—95°, охлаждают до 70°, подкисляют 27,5 % соляной кислотой до pH 6,0—7,0 и охлаждают далее до 20—25°. Выпавшие кристаллы не вошедшего в реакцию XVI отфильтровывают, промывают 4 л теплой (30—35°) воды и сушат. Выделяют 2,5 кг XVI с т. пл. 137—139°, который используют в последующих загрузках.

Фильтрат и промывные воды подкисляют при 50° соляной кислотой до pH 2,5—3,0 и охлаждают до 20°. Выпавшие кристаллы XVII отфильтровывают, промывают 2,5 л холодной воды и сушат. Получают 5 кг (80 % на XV) 98,5 % XVII с т. пл. 139—141°.

2.  $\alpha$ -(*n*-Толуолсульфамидо)-ацетофенон (XIX). К 8 л безводного бензола при размешивании прибавляют 4,68 кг (20 моль) 98 % XV и 2,84 кг (23,2 моль) 98 % тионилхлорида. Реакционную массу нагревают 45 мин при 50° и 30 мин при 54—56° до полного растворения XVII, бензольный раствор хлорангидрида (XVII) приливают в течение 1—1,5 ч к смеси 6,5 л безводного бензола и 4,6 кг (35,8 моль) 98,5 % хлористого алюминия, поддерживая температуру не выше 25°. Реакционную массу перемешивают 1 ч, затем постепенно при энергичном помешивании выливают в смесь 20 л воды и 2 л соляной кислоты, предварительно охлажденной до 0°. При разложении комплекса температура не должна превышать 10°. После отстаивания водный слой отделяют, а к смеси XIX и бензола приливают 25 л воды и отгоняют бензол. От расплавленного XIX отсасывают около 22 л воды, осадок промывают 2 раза по 15 л горячей воды (80—90°), перемешивая каждый раз в течение 10 мин. К расплавленному осадку приливают 15 л горячей воды и при самоохлаждении перемешивают до начала кристаллизации; затем охлаждают до 25—30°, осадок отфильтровывают, промывают водой (2×10 л) до отсутствия кислой реакции на конго, хорошо отжимают и переносят в раствор 0,3 кг кальцинированной соды в 20 л воды. Перемешивают 30 мин, XIX отфильтровывают, промывают водой и отжимают. Получают 5,65 кг светло-коричневой пасты, содержащей 5,2 кг XIX (90 % на XVII) с т. пл. 95—98°. Для последующей работы вещество не подвергают дальнейшей очистке.

3.  $\alpha$ -(*n*-Толуолсульфамидо)- $\beta$ -оксипропиофенон (XX). К смеси 21,5 л 50 % изопропилового спирта, 5,53 кг пасты XIX (5,1 кг в пересчете на 100 %; 17,5 моль), 0,5 кг (~5 моль) бикарбоната натрия (pH среды должен быть 8,0—8,5) при перемешивании прибавляют 2 кг (35 моль) 37 % формалина. Массу нагревают 1 ч при 59—61°, охлаждают до 15°, осадок отфильтровывают, промывают 2,5 л 50 % изопропилового спирта, 2,5 л воды, 1 л 10 % соляной кислоты и водой. Получают 7,3 кг пасты XX, содержащей 4,65 кг (14,8 моль) сухого вещества с т. пл. 144—148°. Выход технического

XX составляет 84 % на XIX или 60,4 % на монохлоруксусную кислоту.

4. **Бензоилацетил (XIV).** 17,3 кг (80 моль) 45 % серной кислоты и 3,14 кг пасты XX (в перерасчете на 100 % — 2 кг) кипятят при перемешивании 10—12 ч, отгоняя образующийся XIV с водой. Получают 0,765 кг технического XIV, который высушивают хлористым кальцием. Сухой XIV перегоняют в вакууме. Выход 0,73 кг (78 % на XX или 47,1 % на монохлоруксусную кислоту), т. кип.  $99\frac{101}{12}$  мм.

5. **Оксалат *dl*-эфедрина (XXI).** В автоклав, снабженный быстросходной мешалкой (120 об/мин), загружают 1 л метанола, 806 мл раствора метиламина в метаноле с содержанием метиламина 0,133 кг (4,26 моль) и 85 г пасты Ренея. Автоклав наполняют водородом до давления 6 атм и при температуре 35—38° из мерника прибавляют в течение 2 ч 0,596 кг (4 моль) 99,3 % XIV. Как только давление снизится до 3 атм, водород подкачивают до первоначального давления. За время прибавления XIV поглощается примерно 50 % рассчитанного количества водорода. Продолжительность гидрирования 6—10 ч. Реакционную массу отфильтровывают от катализатора, метанол отгоняют. К остатку приливают 2 л воды и при 55° прибавляют 0,2 кг (0,143 кг 100 %, 1,6 моль) двухводной щавелевой кислоты. Смесь перемешивают 20 мин при 55—65° и 1 ч при 10—15°, XXI отфильтровывают и промывают водой ( $3 \times 130$  мл). Первую промывную воду присоединяют к маточнику, который передают на выделение псевдоэфедрина. Затем XXI промывают метанолом ( $3 \times 250$  мл), отжимают и сушат при 100° до постоянной массы. Получают 0,4 кг (47,7 % на XIV) XXI с т. пл. 240—244°.

Для выделения *dl*-псевдоэфедрина (XIII) водный маточный раствор от XXI вместе с первой промывной водой обрабатывают при 5—10°, выпавшие кристаллы XIII отфильтровывают, промывают водой ( $2 \times 75$  мл) и сушат при температуре не выше 70°. Получают 78 г (13,8 % на XIV) XIII в виде желтоватого кристаллического вещества с т. пл. 105—110°.

6. **Гидрохлорид *dl*-эфедрина (XII·HCl).** Суспензию 0,4 кг (0,95 моль) XXI в 600 мл спирта нагревают при перемешивании до кипения и прибавляют раствор хлористого водорода (105 г; 2,87 моль) в 1,1 л спирта. Кипятят 20 мин, охлаждают при 10° 2 ч, отфильтровывают выделившийся XII·HCl, промывают охлажденным до 10° спиртом ( $2 \times 100$  мл), отжимают и сушат. Получают 337 г (88 % на XXI) гидрохлорида *dl*-эфедрина с т. пл. 186—188°.

Спиртовой маточник вместе с промывным спиртом нейтрализуют 40 % раствором едкого кали pH 6,0—0,75 и, не отфильтровывая осадка, отгоняют спирт. Остаток перемешивают 30 мин с

550 мл воды, не растворившийся осадок отфильтровывают, промывают водой ( $3 \times 70$  мл) и затем метанолом ( $3 \times 40$  мл). Получают 31,5 г XXI с т. пл.  $240^\circ$ , который присоединяют к XXI, полученному ранее.

Выход X·HCl с учетом возвращенного XIX составляет 95,4 % на XXI и 52,5 % на XIV с учетом псевдоэфедрина, превращенного путем изомеризации в XXI.

7. Дибензоил-*d*-тарtrat *d*-эфедрина (XXIII). К 1,36 л воды прибавляют 0,34 кг (0,904 моль) дибензоил-*d*-винной кислоты (XXII) и постепенно при помешивании в течение 1 ч приливают 0,366 кг (1,82 моль) 20 % раствора едкого натра до полного растворения кислоты: pH раствора должен быть  $\sim 6,5$ . Полученный раствор прибавляют в течение 1 ч при перемешивании к нагретому до  $80^\circ$  раствору 600 г (3 моль) XII·HCl в 1,21 л воды. Реакционную массу перемешивают 30 мин при  $80-90^\circ$  и 45 мин при  $20^\circ$ . Выпавшие кристаллы XXIII отфильтровывают, промывают 2 раза водой по 210 мл и отжимают. Промывную воду присоединяют к фильтрату (3,3 л) и передают на стадию выделения VI. Выделяют 520 г (97,5 % на XII·HCl) XXIII с т. пл.  $158-160^\circ$ .

8. Гидрохлорид *l*-эфедрина (VI). К 3,3 л фильтрата, полученного после выделения XXI, при перемешивании прибавляют 0,19 кг 42 % раствора едкого натра до pH 13,0. Выделившееся основание *l*-эфедрина экстрагируют бензолом ( $6 \times 500$  мл). Бензольные экстракты объединяют и извлекают VI 2,7 л 3,7 % соляной кислоты в три приема (1,5; 0,6 и 0,6 л).

Солянокислые растворы VI отделяют и упаривают в вакууме (200—300 мм) досуха, постепенно поднимая температуру реакционной массы до  $100^\circ$ .

Остаток VI кипятят с 1,27 л спирта до растворения. Раствор кипятят 10 мин с 15 г угля и фильтруют горячим. Уголь промывают 50 мл горячего спирта и присоединяют к основному фильтрату. Фильтрат охлаждают до  $15^\circ$ , выпавшие кристаллы VI отфильтровывают, промывают 2 раза по 50 мл охлажденного спирта. Получают первую порцию VI, составляющую примерно 77 % от общего выхода.

Спиртовой маточник вместе с промывным спиртом обрабатывают при нагревании 5 г угля, охлаждают до  $20^\circ$ , фильтруют, уголь промывают 25 мл спирта. От фильтрата отгоняют 0,95 мл спирта. Остаток охлаждают до  $15^\circ$  и отфильтровывают дополнительное количество VI, который промывают 2 раза по 20 мл спирта и присоединяют к первой порции. VI сушат при  $80^\circ$  до постоянной массы. Получают 255 г VI с т. пл.  $216-218,5^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -33,1^\circ$ . Вторичный спиртовой маточник упаривают до  $\frac{2}{3}$  объема и получают 14 г XII·HCl с т. пл.  $183-195^\circ$ , который передают на разделение. Вы-



ход VI с учетом возвращенного XII·HCl составляет 87 % на взятый для разделения XII·HCl.

9. **Выделение *d*-эфедрина (XXIV) и регенерация дибензол-*d*-винной кислоты (XXII).** К суспензии 0,502 кг (0,73 моль) XXIII в 1,5 л воды при 14—15° в течение 15 мин прибавляют 310 мл соляной кислоты. Реакционную массу перемешивают 30 мин при 14—15°, вносят в качестве «затравки» кристаллы XXII и перемешивание продолжают еще 4 ч. Кристаллический осадок XXII отфильтровывают, промывают водой (3×200 мл) и сушат при 50°. Получают 0,21 кг (83 % на XXIII) 96 % XXII с т. пл. 86—87°, которую снова используют.

К фильтрату вместе с промывной водой прибавляют 0,38 кг 42 % раствора едкого натра до pH 13,0. Выделившееся основание *d*-эфедрина экстрагируют бензолом (6×0,5 л), бензол отгоняют, получают 0,232 кг (93,5 % на XXI) *d*-эфедрина с т. пл. 35—38°,  $[\alpha]_D^{20} + 6,5$  (в этаноле). *d*-Эфедрин передают на рацемизацию.

10. **Рацемизация *d*-эфедрина (XXV).** Смесь 0,12 кг (0,73 моль) XXIV, 6 г едкого натра, 120 мл безводного спирта и 240 мл бензола нагревают при перемешивании до 85—90°. За 1,5—2 ч отгоняется около 370 мл азеотропной смеси вода — спирт — бензол. Реакционную массу нагревают 2,5 ч при 195°. Образующийся расплав охлаждают до 80° и приливают 480 мл воды. К эмульсии при 60° и перемешивании прибавляют 43 г щавелевой кислоты, перемешивают при 60—65° еще 30 мин, охлаждают до 25° и после выдержки в течение 1 ч отфильтровывают XXI. Осадок промывают водой (2×100 мл), присоединяя промывную воду к фильтрату, один раз 50 мл метанола и сушат до постоянной массы. Получают 84 г XXI с т. пл. 243—245°, из которых по методу, описанному выше, может быть получено 76,5 г XII·HCl. Для выделения XIII из водного маточника его обрабатывают так же, как на стадии 5. Получают 32 г *dl*-псевдоэфедрина с т. пл. 116—118°. Выход XXI — 55 %, а выход XIII — 26,6 % на *d*-эфедрин.

## 1.2. Структурная химия эфедриновых алкалоидов и их производных

### 1.2.1. Конформационные характеристики органических молекул и методы их определения

С помощью конформационного анализа можно изучать проблемы физики молекул, органической и физической химии. Рассмотрим этот анализ применительно к исследованию внутреннего вращения вокруг химических связей в молекулах. Основную роль в конформационном анализе играют физические методы. Особенно важны они

при анализе сложных молекул, конформации которых описываются целым набором независимых параметров.

Полное описание конформаций молекул заключается в нахождении для каждой из них химической связи кривой внутренней энергии. Однако ни один экспериментальный метод не может дать информации об энергии, соответствующей каждому значению угла внутреннего вращения  $\tau$ . Скорее разрабатывается решение обратной задачи — построение кривой  $E(\tau)$  по некоторым ее характеристическим параметрам. Независимыми конформационными характеристиками являются значения углов, соответствующих максимуму и минимуму конформационной энергии, разности энергии и высоты барьеров внутреннего вращения [25]. Симметрия вращающихся групп и молекул в целом способствует вырождению энергетических характеристик.

При интерпретации физических свойств молекул важен способ описания их конформаций. Во-первых, вещество может быть представлено набором молекул, характеризующихся углом внутреннего вращения  $\tau$ , непрерывно меняющимся в интервале  $0-360^\circ$ . Во-вторых, можно считать устойчивыми только конформации, соответствующие минимуму энергии, т. е. молекула вещества, находящаяся в нескольких дискретных взаимопревращающихся конформациях, характеризующихся торсионными углами  $\tau_i$ . Заселенность каждой конформации, выраженная в мольных долях, определяется разностью свободных энергий конформеров. При парном равновесии

$$\frac{n_1}{n_2} = \exp\left(-\frac{\Delta F}{RT}\right) = \exp\left(-\frac{\Delta F}{RT}\right) \cdot \exp\left(\frac{\Delta S}{R}\right)$$

вычисление разностей энтропий и энтальпий (равных для конформационного равновесия разностям внутренних энергий) возможно при температурной зависимости положения конформационного равновесия [25]. То же относится к нахождению энтропийных и энтальпийных вкладов в барьеры, так что задача сводится к определению величины  $\Delta F_i$  или  $V_i$  при нескольких температурах.

Проявление в колебательных спектрах именно отдельных конформеров убеждает в том, что при слишком низких барьерах вращения вокруг большинства химических связей применение концепции дискретных конформеров полностью оправданно. Однако при малых барьерах (порядка  $RT$ ), низкой кратности их или плоских минимумах необходимо рассмотрение заселенности конформаций, соответствующих более или менее широкому непрерывному интервалу углов  $\tau$ .

Все конформационные параметры делятся на две группы — описывающие структуру стабильных состояний молекул, т. е. торсионные углы и относительные энергии или заселенности конформеров,

и отражающие процессы взаимопревращения этих конформеров, т. е. высоты барьеров внутреннего вращения. В соответствии с этим полный конформационный анализ молекулы включает статическую и динамическую задачу, которые могут быть решены раздельно. Методики их решения и возможности этих методов различны [26].

Проанализируем физические методы, используемые для изучения внутреннего вращения и поворотной изомерии, обращая внимание на возможности их применения к объектам различной сложности. По характеру получаемой конформации все методы можно разбить на дифракционные, аддитивные и спектроскопические.

К дифракционным методам относят рентгеноструктурный анализ, дифракцию нейтронов и газовую электронографию.

Рентгеноструктурный анализ используется исключительно для определения структуры молекул в кристаллической фазе, что ограничивает исследования конформационных равновесий: находится та конформация, которая в этих условиях стабильна. Кроме того, торсионные углы молекул в кристалле могут отличаться от таковых в свободных молекулах, что вызвано возмущающим действием кристаллического поля. Существенное преимущество метода заключается в полном анализе многих молекул и высокой точности получаемых данных [27]. В последние годы исследованы жидкие системы [28].

Этот метод применим и к изучению дифракций нейтронов. Кроме того, конформационные исследования взаимодействия нейтронов с веществом включают также определения малых барьеров вращения методом рассеяния нейтронов [29, 30] и измерения сечений захвата медленных нейтронов [31, 32].

Газовая электронография в принципе дает обширную информацию о конформационных характеристиках. Ограничения метода связаны с требованием достаточного давления паров, а также с возможностью анализа лишь относительно простых молекул [25, 33].

Аддитивные методы основаны на экспериментальном определении молекулярных свойств и сравнении их с данными расчета для различных конформаций. Расчеты базируются на аддитивном суммировании вкладов отдельных связей, атомов или групп с включением инкрементов взаимодействия [34—36].

Спектроскопические методы представляют широкую гамму взаимозависимостей между характеристиками внутреннего вращения и наблюдаемыми величинами. Использование спектроскопических методов в конформационном анализе определяется соотношением скорости конформационных переходов, обусловленной высотами барьеров и рабочей частотой спектрометра [34].

Колебательная спектроскопия из торсионных частот, а также из

измерений ширины полос позволяет найти барьеры внутреннего вращения вокруг связей, в некоторых случаях — энергии избытка цикла [37].

С помощью метода ЯМР можно наблюдать формы с очень большими временами жизни [33] и, кроме того, можно получать различные конформационно зависимые параметры — химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия.

В конформационном анализе применяют также ультразвуковой метод для исследования равновесий, сильно различающихся по энергиям конформеров; фотоэлектронную спектроскопию, которая по расщеплению полос позволяет судить о наличии конформационного равновесия и оценивать его положение; метод ультрафиолетовой спектроскопии, основанный на изучении взаимодействия между интенсивностью поглощения и поворотом вокруг связи, соединяющей два сопряженных фрагмента.

В конце 60-х годов авторами монографии [28] лишь предполагалась возможность квантово-химического подхода к решению задач конформационного анализа, в частности, расчет конформационной энергии с использованием ЭВМ. В настоящее же время применение ЭВМ сделало доступными исследования пространственной структуры молекул, энергии конформационных превращений, термодинамических свойств соединений, молекулярных колебаний энергии и структуры переходных состояний реакций, планирование синтеза сложных органических соединений [38]. Получение подобной информации стало возможным благодаря применению полуэмпирических квантово-химических методов.

Изучение конформационных состояний соединений позволяет выяснить зависимость биологической активности от структуры субстратов.

### *1.2.2. Кристаллическая и молекулярная структуры эфедриновых алкалоидов и их производных*

Большой интерес представляет изучение зависимости между биологической активностью и молекулярной структурой органических соединений. Возможность определения стереохимических условий взаимодействия рецептора с учетом геометрии активных препаратов исследуется теоретически и практически. Например, методом ЯМР изучена конформация изомеров эфедрина [39], измерены его спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  в условиях полной и импульсной развязки от протонов в  $\text{DMSO-}20$ ,  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{D}_2\text{O}$  [40]. Приведены значения химических сдвигов и КССВ  $I^2$  ( $\text{H}-\text{C}-\text{CH}_3$ ) $_4$  и  $I^3$  ( $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$ ). Полученные данные сравнивают с аналогичными параметрами 1-псевдоэфедрина гидрохлорида. Предполагают аддитивность эффек-

тов заместителей в алифатических соединениях, на основании экспериментальных значений КССВ сделан вывод о том, что в *эритро-*-изомерах доминирует конформер с анти-Н—С—С—СН<sub>3</sub>-ориентацией [41].

С помощью ПМР-спектроскопии проанализированы конформационные состояния нитрозоаминов алкалоидов *l*-эфедрина, *d*-псевдоэфедрина и оснований тетрагидрохинолина,  $\alpha$ -метилтетрагидрохинолина и декагидрохинолина в растворах [42]. Обзор данных рентгеноструктурного анализа по фенилэтаноламинам приведен в [43]. Однако вопрос о том, подобна ли конформация, найденная физическим методом, той, которая в действительности взаимодействует с рецептором, не решен до сих пор. Этот вопрос неоднократно поднимался при изучении конформации методом рентгеноструктурного анализа, несмотря на то что система препарат — рецептор сильно зависит от кристаллической структуры соединений. Неизвестно также, в каком случае конформеры, существующие как в протонизированной, так и в непротонизированной форме, зависят от рН раствора. Очевидно, эти проблемы разрешимы только при многостороннем подходе.

Эфедрин и псевдоэфедрин могут существовать в виде различных конформеров. Преимущественная конформация является предметом больших споров. Так, Портожес [39] использовал метод ЯМР для определения конформеров эфедрина и псевдоэфедрина.

Ранее рентгеноструктурным анализом (РСА) были определены и уточнены методом наименьших квадратов кристаллические структуры различных солей *l*-эфедрина и во всех случаях найдена конформация *l*-эфедрина: гидрохлорид [44], моногидрофосфат [43], дигидрофосфат [45]. Установлены кристаллические структуры псевдоэфедрина и псевдоэфедрина гидрохлорида [44—48] (табл. 2) Данные рентгеноструктурного анализа эфедрина в виде основания отсутствуют.

Из сравнения результатов анализа структур различных фенилэтаноламинов можно оценить стерические и электронные условия активности. Нумерация атомов эфедрина гидрохлорида и псевдоэфедрина, согласно данным авторов [44—48], приведена на рис. 5, а, б. Длины связей и валентные углы *d*-псевдоэфедрина, его производных *l*-эфедрина приведены в табл. 3.

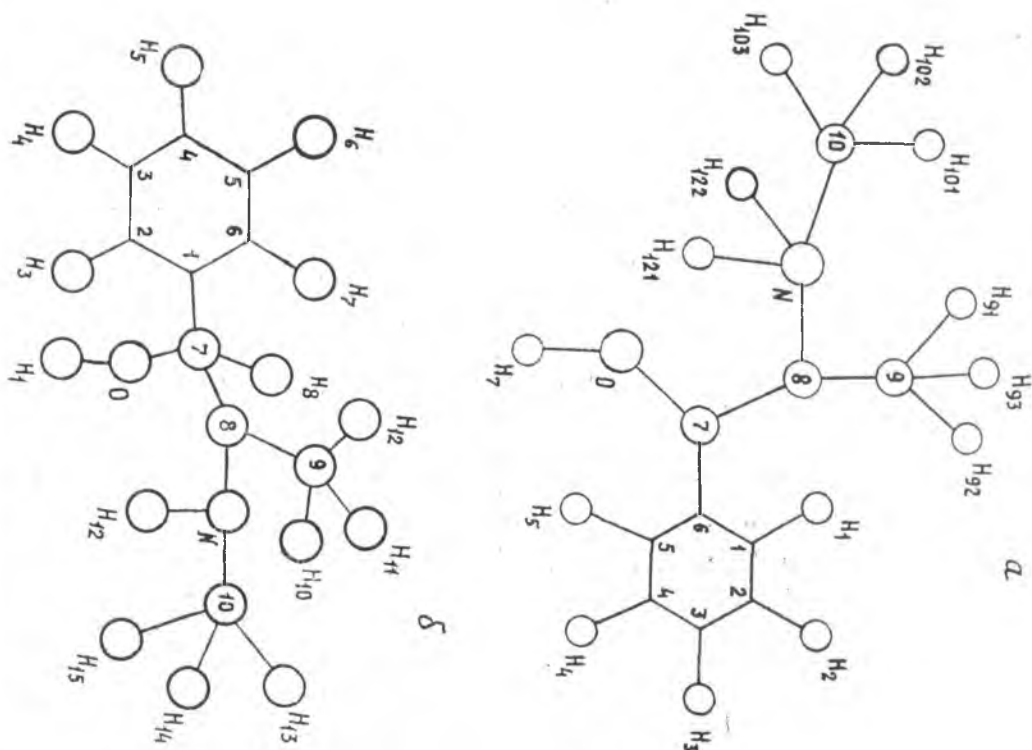
Значения длин связей и валентных углов псевдоэфедрина (I—Cu, I—Mo) находятся в хорошем согласии с данными, полученными Крукшалхом и Робертсоном [47]. Имеются расхождения данных только для связи С(6)—С(1) ( $t_0=2,8$ , критерий Крукшанша) и для валентных углов С(3)—С(4)—С(5) ( $t_0=2,90$ ).

Фенильные кольца в молекулах псевдоэфедрина и его соли планарны, среднее значение расстояния С—С 1,386 (9) (I—Cu), 1,384

Таблица 2. Кристаллическая структура псевдоэфедрина (II), гидрохлорида псевдоэфедрина (XXVI), гидрохлорида эфедрина (VI), гидрофосфата эфедрина (XXVII), гидрохлорида *n*-гидроксиэфедрина (XXVIII)

Показатель	II	XXVI	VI	XXVII	XXVIII
Формула	$C_{10}H_{15}NO$	$C_{10}H_{16}ClNO$	$C_{10}H_{15}ON \cdot HCl$	$C_{10}H_{16}NO \cdot H_3PO_4$	$C_{10}H_{16}NO_2 \cdot HCl$
Молекулярная масса	165,24	201,70	201,70	262,24	217,70
Кристаллическая решетка	Орторомбическая	Орторомбическая	Моноклинная	Моноклинная Орторомбическая	Орторомбическая
Пространственная группа	$P 2_1 2_1 2_1$	$P 2_1 2_1 2_1$	$P 2_1$	C 2	$P 2_1 2_1 2_1$
Радиоактивный элемент	Cu	Mo	Mo	Mo	Mo
$a, \text{\AA}$	7,337(4)	7,322(3)	12,671(3)	14,738(4)	6,388(3)
$b, \text{\AA}$	8,646(5)	16,113(7)	6,090(4)	5,710(6)	7,555(3)
$c, \text{\AA}$	16,113(7)	16,120(7)	7,301(2)	15,302(4)	23,854(5)
Объем, $\text{\AA}^3$	1022,1	1022,0	550,85	1152,45	1151,23
Даксн, $g \cdot cm^{-3}$	1,07	—	1,208	1,368	1,26
Даксн, $g \cdot cm^{-3}$	1,074	—	1,216	1,37	1,26

Рис. 5. Нумерация атомов в молекуле эфедрина гидрохлорида (а) и псевдоэфедрина (б)



$$\delta_{\text{ср}} = [\sum (X_i - \bar{X})^2 / (N-1)]^{1/2},$$

Таблица 3. Значения длин связей и валентных углов псевдоэфедрина (II), гидрохлорида псевдоэфедрина (XXVI), гидрохлорида эфедрина (VI), дигидрофосфата эфедрина (XXVII), гидрохлорида п-гидроксиэфедрина (XXVIII)

Связи и валентные углы	II—C*и	II—Mo**	XXVI	VI	XXVII	XXVIII
Связи, Å						
C(1)—C(2)	1,392(7)*	1,419(9)	1,440(7)	1,390(6)	1,382(5)	1,392(8)
C(2)—C(3)	1,407(9)	1,395(10)	1,347(16)	1,304(6)	1,384(5)	1,385(8)
C(3)—C(4)	1,373(10)	1,371(12)	1,359(18)	1,392(8)	1,379(5)	1,399(9)
C(4)—C(5)	1,352(9)	1,364(12)	1,410(23)	1,382(8)	1,381(5)	1,397(8)
C(5)—C(6)	1,377(9)	1,380(11)	1,382(18)	1,399(6)	1,387(5)	1,395(8)
C(6)—C(1)	1,413(8)	1,377(10)	1,345(16)	1,376(5)	1,389(6)	1,381(9)
C(1)—C(7)	1,520(7)	1,534(9)	1,506(17)	1,518(5)	1,512(5)	1,534(8)
C(7)—O	1,414(6)	1,429(8)	1,452(13)	1,418(5)	1,427(5)	—
C(7)—C(8)	1,538(7)	1,519(9)	1,551(16)	1,538(5)	1,539(5)	1,520(8)
C(8)—C(9)	1,517(8)	1,496(10)	1,513(5)	1,528(5)	1,506(5)	1,533(9)
C(8)—N	1,467(7)	1,464(8)	1,454(13)	1,501(4)	1,506(5)	1,527(7)
N—C(10)	1,455(8)	—	—	—	—	—
Валентные углы, гр.						
C(1)—C(2)—C(3)	118,8(5)	117,3(6)	119,3(10)	120,6(5)	120,9(4)	118,8(6)
C(2)—C(3)—C(4)	120,5(6)	122,6(7)	123,7(12)	119,8(4)	120,0(4)	121,2(5)
C(3)—C(4)—C(5)	121,2(6)	118,3(8)	117,7(13)	119,4(5)	119,8(4)	118,5(5)
C(4)—C(5)—C(6)	120,0(6)	121,9(8)	118,7(13)	120,5(4)	120,3(4)	121,2(6)
C(5)—C(6)—C(1)	120,7(5)	119,9(7)	123,9(12)	119,7(3)	120,5(4)	118,6(5)
C(6)—C(1)—C(2)	118,8(5)	119,9(6)	116,6(16)	117,9(4)	118,6(4)	121,7(6)
C(6)—C(1)—C(7)	120,3(5)	120,9(6)	120,7(16)	122,4(4)	121,5(4)	122,3(5)
C(2)—C(1)—C(7)	120,9(5)	119,1(6)	122,2(10)	117,9(4)	119,9(4)	112,0(5)
C(1)—C(7)—O	112,0(4)	112,2(5)	108,6(9)	114,9(3)	112,4(4)	112,0(5)
C(1)—C(7)—C(8)	112,0(4)	113,0(5)	114,3(10)	110,5(3)	111,2(4)	—
C(8)—C(7)—O	106,2(4)	106,1(5)	107,8(9)	105,7(3)	107,6(4)	106,5(5)
C(7)—C(8)—N	107,7(4)	108,0(5)	105,7(9)	107,8(2)	108,0(4)	106,1(4)
C(7)—C(8)—C(9)	111,1(4)	111,9(5)	108,1(9)	113,2(3)	112,9(4)	114,6(5)
C(9)—C(8)—N	110,5(4)	109,1(5)	114,3(9)	110,1(3)	117,0(4)	109,3(5)
C(8)—N—C(10)	113,7(4)	114,3(5)	110,2(8)	115,0(3)	110,6(4)	113,8(4)

\* В скобках даны стандартные отклонения.

\*\* Рентгеноструктурный анализ проводился с введением радиоактивных элементов Си и Мо.

где  $\bar{X}$  — среднее значение  $N$  эквивалентных измерений;  $\bar{X}_i$  —  $i$ -е значение  $N$  эквивалентных измерений.

Углы связей С—С—С в фенильных кольцах в среднем составляют  $120,0^\circ$  с  $\delta_{\text{ср}}$ , равным 0,4, 0,8, и  $1,3^\circ$  для I—Cu, I—Mo и II соответственно. Расстояния С—С в цепи [C(1)—C(7), C(7)—C(8), C(8)—C(9)] катиона псевдоэфедрина и молекулы псевдоэфедрина существенно не различаются [45, 46], и расстояние С—О-связи в псевдоэфедринах (среднее значение  $1,432$  (II) Å) почти не отличается от среднего значения, полученного авторами [44—48] для эфедрина, равного  $1,418$  (3) Å. Расхождения в длинах связи между раз-

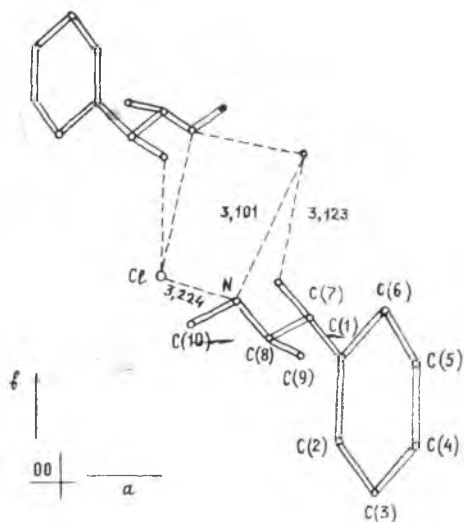
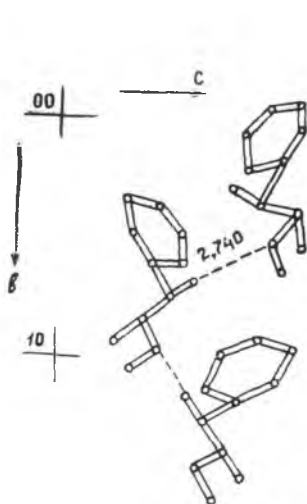


Рис. 6. Диаграмма упаковки молекул псевдоэфедрина. Водородная связь О—Н ... N обозначена пунктирной линией

Рис. 7. Диаграмма упаковки молекул псевдоэфедрина гидрохлорида. Три водородные связи изображены пунктирными линиями

личными производными псевдоэфедрина и эфедрина появляются только при N—C(8)- и N—C(10)-связях в гидрохлориде псевдоэфедрина (II), которые значительно отличаются ( $t_0 = 3,31$ ). В псевдоэфедринах (ICu, IMo) длины N—C-связей отличаются незначительно (среднее значение  $1,464$  (3) Å). По-видимому, протонизация атома азота может изменить длину N—C-связи.

Изучение производных эфедрина представляет более сложную задачу, поскольку гидрохлорид и дихлорфосфат имеют отличающи-



Таблица 4. Значения валентных межмолекулярных углов в различных структурах эфедрина и псевдоэфедрина, гр.

Соединение	O(2) — C(7) — C(8)	C(7) — C(8) — C(9)	C(8) — N — C(10)	C(7) — C(8) — N	Лит. ис- точник
Гидрохлорид <i>n</i> -гидрокси- эфедрина	106,5(5)	114,6(5)	—	106,1(4)	[42]
Гидрохлорид <i>l</i> -эфедрина	105,7(3)	113,2(3)	113,8(4)	107,8(2)	[36]
Дигидрофосфат <i>l</i> -эфедрина	107,6(4)	112,9(4)	115,0(3)	108,0(4)	[37]
Псевдоэфедрин с $\left. \begin{matrix} \text{Cu } K_{\alpha} \\ \text{Mo } K_{\alpha} \end{matrix} \right\}$	106,2(4)	111,1(4)	117,0(4)	107,0(4)	[38]
	106,1(5)	111,9(5)	113,7(4)	108,0(5)	[38]
Гидрохлорид <i>d</i> -псевдо- эфедрина (с Mo $K_{\alpha}$ )	107,8(9)	—	114,3(5)	105,7(9)	[38]
Моногидрат <i>l</i> -эфедрина	111,2(3)	114,6(3)	110,2(8)	107,1(3)	[35]
Фосфат моногидрата <i>l</i> -эфед- рина	110,3(3)	112,5(3)	—	108,4(3)	[35]
Норэфедрин гидрохлорид	107,4(3)	114,5(3)	—	108,4(0)	[35]

еся значения длин N—C-связей. В том случае, когда моногидрофосфат является анионом, расстояния эквивалентны в обеих кристаллических решетках молекул. Эти различия обусловлены разной длиной водородных связей в исследуемых соединениях.

Водородные связи и упаковка молекул псевдоэфедрина и гидрохлорида псевдоэфедрина показаны на рис. 6, 7. В молекуле псевдоэфедрина имеется одна сильная межмолекулярная водородная связь O—H...N, которая связывает молекулы в большие цепи относительно оси вращения. Отмечается небольшое межмолекулярное взаимодействие между атомами N и O, но угол связи N—H...O приближается к 108° и неблагоприятен для образования водородной связи (табл. 4). Гидрохлорид (XXVI) содержит водородные связи с хлор-ионом, соответствующие взаимодействиям гидрохлорида эфедрина [44]. Как в эфедрине, так и в псевдоэфедрине водородные связи связывают катионы в геликальную структуру относительно оси вращения.

Т а б л и ц а 5. Значения торсионных углов производных эфедрина и псевдоэфедрина, гр.

Вещество	$\tau$	$\omega$	$\chi$	$\psi$
Псевдоэфедрин	44	52	—162	174
Гидрохлорид псевдоэфедрина	63	55	—171	162
Эфедрин	—21	—70	—170	175
Дигидрофосфат эфедрина	—21	73	177	128
Моногидрофосфат эфедрина	A—36 B—11	57 63	—168 —169	85 85

Псевдоэфедрин и его катион в кристаллическом состоянии существуют в основном в вытянутой конформации. Торсионный угол C(1)—C(7)—C(8)—N равен  $\tau=175,9^\circ$  (I) и  $176,1^\circ$  (II) по сравнению с  $\tau=180,0^\circ$  (для цепи молекулы, вытянутой в линию). Отмечают, что все биологические моноамины имеют антиперипланарный  $\tau_2$  торсионный угол (т. е.  $\tau_2=180^\circ$ ) [48]. Согласно расчетам Хьюккена [49], псевдоэфедрин должен иметь синклинальный торсионный угол  $\tau_2=\pm 60^\circ$ .

Сравнить конформацию фенилэтаноламинов также можно при помощи четырех торсионных углов ( $\tau$ ,  $\omega$ ,  $\chi$ ,  $\psi$ ). Торсионные углы различных производных псевдоэфедрина и эфедрина представлены в табл. 5. Угол  $\psi$  показывает большой диапазон значений в различных соединениях и точно отражает несовпадение водородных

связей и упаковки молекул, во всех случаях он близок к  $\pm 180^\circ$  и характеризует природу растяжения цепи. Углы  $\tau$  и  $\omega$  зависят от вида энантиомера, выбранного для расчета, т. е. если координаты инвертируются, то признаки торсионных углов меняются.

В целях получения информации об электронной и геометрической структуре проведены квантово-химические расчеты молекул *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина методом ССП МО ЛКАО в приближении МЧПДП/3 с частичной оптимизацией геометрии. Фиксированными приняты те геометрические параметры, которые представлены в [51] как наиболее характерные и к тому же существенно

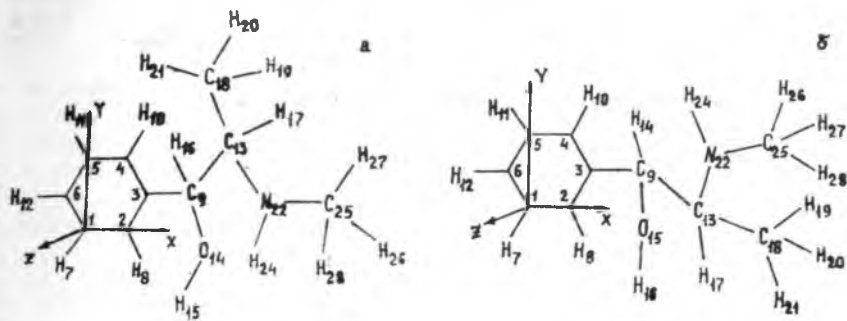


Рис. 8. Нумерация атомов в молекулах эфедрина (а) и псевдоэфедрина (б)

не влияющие на энергетические характеристики исследованных молекул. На рис. 8 показаны нумерация атомов в них и выбор осей координат. Полученные в результате оптимизации, а также принятые фиксированными геометрическими параметрами длины связей, валентные и торсионные углы *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина приведены в табл. 6.

Сравнение данных табл. 5 и 6 показывает неплохое согласие между геометрическими параметрами, полученными экспериментальным (РСА) и теоретическим (МЧПДП/3-расчет) путем. Так, вывод о вытянутости конфигурации псевдоэфедрина вдоль оси *OX*, следующий из РСА, подтверждается расчетом: двугранный угол  $C_3C_9C_{13}N$  близок к  $180^\circ$  ( $164, 291^\circ$ ). Достаточно близки экспериментальные и вычисленные значения углов  $\tau$ ,  $\omega$ , и  $\psi$ , однако большое расхождение наблюдается при сравнении величин, показанных для угла  $\lambda$ . По-видимому, это связано с тем, что в результате оптимизации геометрии при расчете был найден минимум энергии молекулы псевдоэфедрина для инвертированной формы. Поэтому для наиболее стабильной конформации псевдоэфедрина, определенной квантово-химически, характерен угол  $\lambda$ , значительно превышающий по своему значению этот же параметр, определенный путем рентгено-

структурного анализа. Исходя из физического смысла параметра  $\lambda$  можно было бы сделать вывод о более плотной упаковке атомов в боковом фрагменте молекулы псевдоэфедрина. Однако это неверно, поскольку, как уже упоминалось, значения торсионного угла  $C_3C_9C_{13}N$ , полученные РСА и МЧПДП/3-расчетом, близки, т. е. протяженность цепи отлична в эксперименте и теории только за счет приближения атомов  $C_{25}$  к  $C_9$ . С учетом того, что  $C_{25}$  — ме-

Т а б л и ц а 6. Длины связей, валентные и торсионные углы в молекулах *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина

Тип параметра и группы атомов, соответствующие ему	Эфедрин	Псевдоэфед- рин
<b>Длина связей, Å</b>		
в фенильном кольце		
C—C	1,413	1,413
C—H	1,102	1,102
в боковой цепи		
C—C	1,486	1,486
C—H	1,108	1,108
N—C	1,393	1,393
N—H	1,021	1,021
C—O	1,180	1,180
O—H	0,951	0,951
<b>Валентные углы, гр.</b>		
в фенильном кольце		
CCC	120,0	120,0
CCH	120,0	120,0
в боковой цепи		
CON	125,728	125,728
CNC	136,716	136,534
HNC	114,138	114,247
<b>Торсионные углы, гр.</b>	Фенильный фрагмент в це- лом планарен	
в боковой цепи		
$C_3-C_9-C_{13}-N_{22}$		
$C_2-C_3-C_9-O$		
$O-C_9-C_{13}-N$		
$C_{25}-N-C_{13}-C_9$		
$H(\text{по } O)-O-C_9-C_{13}$		
	62,333	164,291
	49,660	47,0
	175,025	43,213
	-75,330	-280,778
	1,114	169,260

тильная группа — остается стерически доступной при любых инверсионных переходах и что она значительно удалена от метильной группы при атоме  $C_{18}$  ( $>3,0$  Å), можно положиться на достоверность теоретических результатов и основывать на них дальнейшие рассуждения.

Поскольку данные о строении эфедрина в виде основания отсутствуют, то сравнение расчетных данных с экспериментальными не-

возможно, однако тщательно проведенный конформационный анализ молекулы *l*-эфедрина (см. п. 1.2.3.) позволяет установить электронную и геометрическую структуры наиболее стабильного конформера эфедрина и использовать полученные результаты при анализе его реакционной способности.

Таблица 7. Распределение заряда по атомам в молекулах эфедрина и псевдоэфедрина, а. е.

Номер и тип атома	Эфедрин	Псевдо-эфедрин
1C	0,001	-0,001
2C	0,018	0,022
3C	-0,065	-0,103
4C	0,013	0,012
5C	0,003	0,001
6C	0,011	0,012
7H	-0,007	-0,007
8H	-0,009	-0,004
9C	0,478	0,488
10H	-0,002	-0,007
11H	-0,006	-0,008
12H	-0,007	-0,007
13C	-0,104	-0,151
H (при C <sub>9</sub> )	-0,132	-0,172
O	-0,489	-0,481
H (ОН-гр.)	0,253	0,253
17H	-0,044	-0,042
18C	0,044	0,030
19H	-0,018	-0,012
20H	-0,031	-0,021
21H	-0,012	-0,009
22N	-0,221	-0,211
24H	0,049	0,054
25C	0,224	0,223
26H	-0,041	-0,044
27H	-0,047	-0,051
28H	-0,068	-0,063

Таблица 8. Порядки связей в молекулах эфедрина и псевдоэфедрина

Номер и тип атомов, образующих связь	Эфедрин	Псевдо-эфедрин
1C-2C	1,400	1,3993
2C-3C	1,371	1,373
3C-4C	1,374	1,3765
4C-5C	1,398	1,398
5C-6C	1,393	1,393
6C-1C	1,391	1,392
1C-7H	0,939	0,938
2C-8H	0,937	0,938
3C-9C	0,919	0,929
4C-10H	0,938	0,937
5C-11H	0,938	0,938
6C-12H	0,938	0,938
9C-13C	0,914	0,901
9C-O	0,933	0,998
O-H(ОН-гр.)	0,878	0,883
9C-H(при C <sub>9</sub> )	0,868	0,866
13C-17H	0,926	0,927
13C-18C	0,972	0,970
18C-19H	0,960	0,961
18C-20H	0,957	0,960
18C-21H	0,961	0,961
13C-N	0,956	0,959
N-24H	0,949	0,942
N-25C	1,018	1,018
25C-26H	0,939	0,983
25C-27H	0,941	0,941
25C-28H	0,919	0,920

Представление о расположении реакционных центров в молекулах *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина, а также возможность прогнозирования их поведения в химических процессах дают информацию об электронной структуре (табл. 7). Значения теплот образования ( $\Delta H_f$ ) потенциалов ионизации ( $I_1$ ) и сродства к электрону (СЭ) эфедрина приведены в табл. 8. Для псевдоэфедрина они следующие:

шие:  $\Delta H_f = 160,816$  кДж/моль,  $I_1 = 7,927$  эВ,  $CЭ = 1,092$  эВ. Как видно, наиболее устойчивая структура псевдоэфедрина имеет более низкую  $\Delta H_f$ , чем самый стабильный конформер эфедрина (на 22,267 кДж/моль). С точки зрения результатов РСА это объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи неподеленной парой атома азота и атомом водорода гидроксильной группы, в то время как квантово-химический расчет этого не подтверждает, напротив, из структуры высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) следует, что между  $N_{16}$  и N имеется слабое разрыхляющее взаимодействие:

ЛКАО ВЗМО

$N_{16}$	0,059
$N_s$	0,043
$P_x$	0,087
$P_y$	0,026
$P_z$	0,749

Это может быть отнесено за счет известного недостатка метода МЧПДП/3 для описания систем с водородной связью [45].

Как видно из данных табл. 7, существенной разницы в распределении зарядов по атомам в молекулах эфедрина и псевдоэфедрина нет.

При исследовании химической реакционной способности молекул, а также механизмов реакций, протекающих с их участием, большой интерес представляют величины порядков связей, вычисляемых по формулам [40]:

$$P_{rs} = 1 + P'_{rs}, \quad (1)$$

$$P'_{rs} = \sum_{i=1}^m \gamma_i P_{rs}^{(i)}, \quad (2)$$

$$P_{rs}^{(i)} = C_{ir} \cdot C_{is}, \quad (3)$$

где  $r$  и  $s$  — атомы, образующие связь;  $P_{rs}$  — полный порядок связи, образованной  $\sigma$ - и  $\pi$ -электронами;  $P'_{rs}$  — частичный или парциальный порядок связи, относящийся только к  $i$ -й орбитали;  $C_{ir}$  и  $C_{is}$  — коэффициенты ЛКАО  $i$ -й МО;  $\gamma_i = 1$  или 2.

Физический смысл приведенной последовательности формул (1) — (3) таков: произведение коэффициентов  $C_{ir}C_{is}$  может служить мерой прочности связи, образованной за счет электронов  $i$ -й орбитали, следовательно, связь между атомами  $r$  и  $s$  тем прочнее, чем больше перекрываются их электронные оболочки. С порядком

связи тесно связано межатомное расстояние, которое уменьшается с увеличением значения  $P_{rs}$ , — это следует из эмпирического сопоставления экспериментально измеренных длин связей для различных сопряженных молекул и вычисленных по методу МО полных порядков  $\pi$ -связей (по Коулсону).

Ниже приведены значения порядков связей в молекулах эфедрина и псевдоэфедрина, вычисленные из данных матрицы плотности:

$$P_{AB} = \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} \rho_{\mu\nu}^2, \quad (4)$$

где  $A$  и  $B$  — атомы, образующие связь;  $\rho_{\mu\nu}$  — матричные элементы, соответствующих АО.

Величины порядков  $O-H$ ,  $C_9-H$  и  $N-C_{25}$ -связей как в  $l$ -эфедрина, так и в  $d$ -псевдоэфедрина существенно отличаются от таковых в табл. 8 и показывают, что атомы водорода при  $C_9$  и в гидроксильной группе весьма подвижны. Об этом же свидетельствует и довольно значительная поляризация этих связей (см. табл. 7), в то время как связь  $N-C_{25}$  представляется наиболее прочной в ряду ординарных связей.

Результаты расчета электронной плотности и соответственно распределения зарядов по атомам в молекулах эфедрина и псевдоэфедрина, представленные в табл. 7, дают возможность предположить, что наиболее активными центрами в условиях нуклеофильной атаки будут атомы N (ОН-группы) и  $C_9$ , вероятно, в некоторых случаях  $C_{25}$ , а наиболее подвержены электрофильным воздействиям атомы азота и кислорода обеих молекул.

С учетом существенного вклада ВЗМО атома N ( $0,749 \cdot p_z$  в псевдоэфедрина и  $0,447 \cdot p_x$ ,  $0,262 \cdot p_y$ ,  $0,504 \cdot p_z$  в эфедрина) надо полагать, что в реакциях, первичным актом которых является ионизация молекулы, большую роль будет играть  $n$ -пара атома азота. Кроме того, во вторичных ионизационных процессах будут участвовать  $\pi$ -электроны фенильного фрагмента (так как предВЗМО обеих молекул представлена в значительной степени  $\pi$ -орбиталями кольца), не исключено также и участие в этих процессах атома кислорода ( $0,256 \cdot p_x$  в псевдоэфедрина). В эфедрина же наиболее существен вклад атома кислорода в ВЗМО ( $0,202 \cdot p_z$ ), что подразумевает соучастие его в первичной ионизации.

### 1.2.3. Конформационный анализ $l$ -эфедрина

Конформационные исследования  $l$ -эфедрина,  $d$ -псевдоэфедрина и их производных проведены в основном методами ПМР-, ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Определены кри-

сталлические структуры некоторых солей эфедрина и псевдоэфедрина [40—48], хотя нет сведений о структуре самого эфедрина. В этой связи нами изучены пространственное строение и конформационные возможности некоторых стабильных и нестабильных конформаций эфедрина квантово-химическим методом ССП МО ЛКАО в приближении МЧПДП/3.

С помощью конформационного анализа молекул установлены структуры наиболее стабильных конформеров изомеров. Расчет проводили с частичной оптимизацией геометрии изомеров, длины связей  $C-C$ ,  $C=C$ ,  $C-H$ ,  $N-H$ ,  $N-C$ , валентные углы приняты в соответствии с [50—52], двугранные углы в боковом фрагменте менялись поочередно с шагом  $30^\circ$ .

Все конформации, образующиеся при вращении отдельных фрагментов молекулы относительно друг друга, условно подразделяют на три группы:

I группа конформационных превращений появляется в результате вращения фенильного радикала на  $180^\circ$  вокруг связи  $C(3)-C(9)$ . В этом случае меняется двугранный угол между плоскостями  $C(2)C(3)C(9)$  и  $C(13)C(9)C(3)$ . Находим, что вращение вокруг связи  $C(3)-C(9)$  представляет собой одномерный периодический процесс. Через каждые  $180^\circ$  конформации *l*-эфедрина повторяются.

II группа конформационных превращений возникает после поворота фрагмента молекулы на  $360^\circ$  вокруг связи  $C(9)-C(13)$ . Это влечет за собой изменение двугранного угла, образованного плоскостями  $H(14)C(9)C(13)$  и  $H(17)C(13)C(9)$ .

III группа конформационных превращений имеет место в результате вращения метильного радикала и атома водорода  $H(24)$  вокруг связи  $C(13)-N(22)$  на  $360^\circ$ . Меняется двугранный угол между плоскостями  $H(17)C(13)N(22)$  и  $H(24)N(22)C(13)$ .

Проведен расчет тридцати теоретически возможных конформаций эфедрина, в наибольшей степени обуславливающих изменение величин теплот образования (табл. 9). По этим величинам сделаны выводы о преимущественной устойчивости конформеров и, кроме того, расчеты дали представление об электронной структуре конформеров эфедрина.

В результате конформационного анализа *l*-эфедрина найдено пять наиболее стабильных конформеров. Из этой группы стабильным является конформер первой группы, отвечающий повороту фенильного радикала вокруг связи  $C(3)-C(9)$  на  $150^\circ$  (рис. 9), остальные конформеры малостабильны. Процентное содержание и доля каждого конформера в смеси при н. у. рассчитаны по уравнению (5), при этом доля стабильного конформера в смеси равна 97,086 %, содержание остальных конформеров незначительное, порядка  $10^{-12} \div 10^{-14}$  степени, %:

Т а б л и ц а 9. Энергетические и электронные характеристики конформаций эфедрина

Угол враще- ния φ, гр.	$E_{\text{полн.}}$ , эВ	$\Delta H_{\text{огр.}}$ , ккал/ /моль	$I_1$ , эВ	СЭ, эВ	$\mu$ , эВ
---------------------------------	-------------------------	--	------------	--------	------------

Эфедрин

0	—1990,262	47,701	7,778	1,104	0,7557
---	-----------	--------	-------	-------	--------

Поворот вокруг связи C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub>

30	—1989,5316	64,5533	7,8387	1,1401	10,8832
60	—1989,1312	73,7878	7,8427	1,1328	11,5727
90	—1989,9483	54,9448	7,9570	1,0476	12,4356
120	—1990,3628	45,3848	7,9928	1,0367	13,0791
150	—1990,4334	43,758	7,9750	1,0470	13,4013
180	—1990,1721	49,7826	7,9814	1,1078	13,3106

Поворот вокруг связи C<sub>9</sub>—C<sub>13</sub>

30	—1989,8331	57,6015	7,8966	1,0528	1,5166
60	—1989,9035	55,9764	7,9596	1,0316	1,3993
90	—1989,4942	65,4167	8,0860	1,0439	1,5100
120	—1989,2026	72,1402	8,1945	1,0623	1,6536
150	—1989,3053	69,7722	8,1387	1,0740	1,5832
180	—1989,5456	64,2313	8,0359	1,0575	1,5372
210	—1989,6461	61,9137	8,0315	1,0794	1,5888
240	—1989,5749	63,5561	8,0280	1,0937	1,6680
270	—1989,7391	59,7687	8,0181	1,0947	1,6397
300	—1990,0624	52,3128	7,9577	1,0881	1,5947
330	—1990,0026	53,6914	7,9048	1,0890	1,5731
360	—1989,796	58,4555	7,8842	1,0793	1,5757

Поворот вокруг связи C<sub>13</sub>—N<sub>22</sub>

30	—1989,831	57,6487	7,9660	1,0754	1,3747
60	—1989,8211	57,8767	8,1594	1,0636	1,2081
90	—1989,7794	58,8396	8,2398	1,0501	1,1557
120	—1989,7887	58,6255	8,1579	1,0492	1,2933
150	—1989,8287	57,7025	7,9700	1,0646	1,5949
180	—1989,7880	58,6421	7,9698	1,0774	1,7067
210	—1989,8162	57,9896	8,1693	1,0804	1,7860
240	—1989,8132	58,0610	8,3032	1,0917	1,9163
270	—1989,7729	58,9892	8,1319	1,1044	2,0607
300	—1989,7788	58,8525	7,9494	1,1035	2,0823
330	—1989,8245	57,8004	7,8925	1,0843	1,8757
360	—1989,9427	55,0735	8,0654	1,0813	1,1741



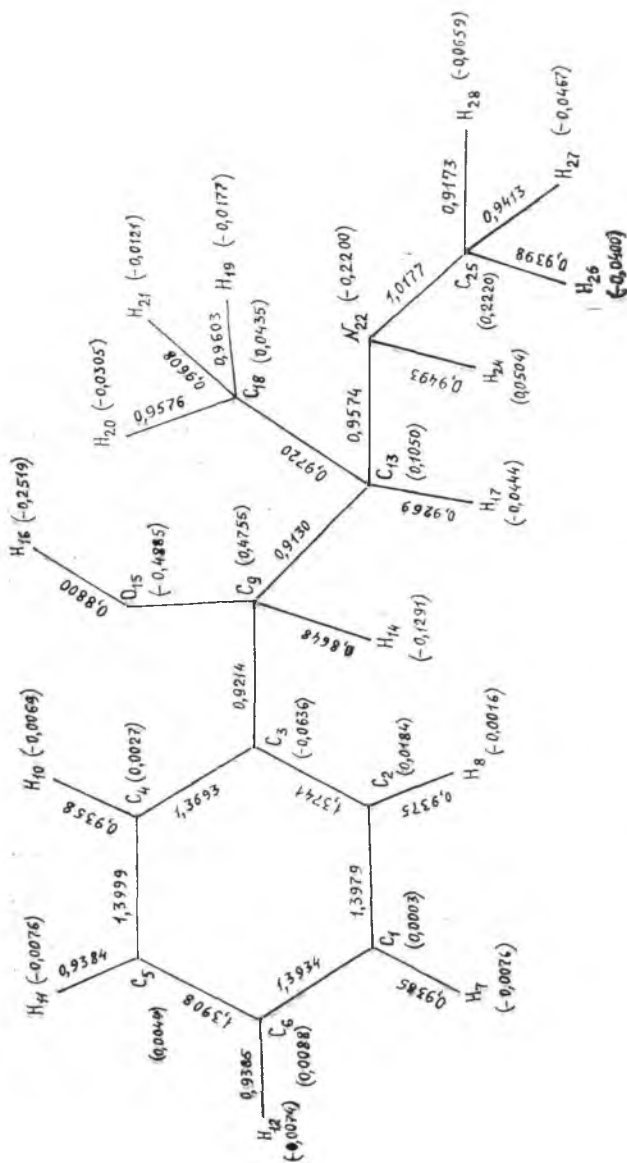


Рис. 9. Молекулярная диаграмма устойчивого конформера эфедрина

$$\frac{M}{N} = \left[ 1 + \sum_{i=2}^m \exp \left[ (\Delta H_1 - \Delta H_i) / (RT) \right] \right]^{-1}, \quad (5)$$

где  $M$  — число молекул с энергией  $E_1$ ;  $N$  — общее число молекул;  $m$  — число возможных конформеров;  $R$  — универсальная газовая постоянная;  $T$  — абсолютная температура, К;  $\Delta H_1$  — теплота образования 1-го конформера;  $\Delta H$  — теплота образования  $i$ -го конформера.

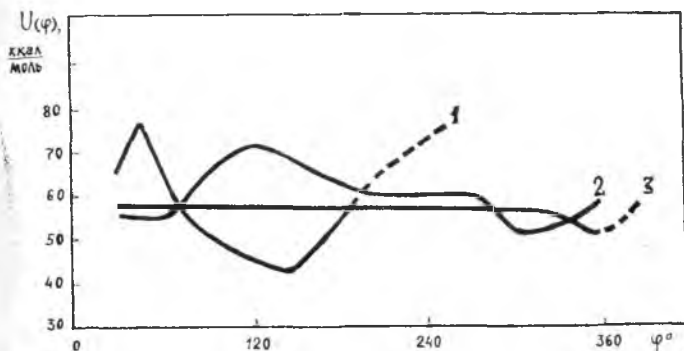


Рис. 10. Зависимость теплот образования от изменения углов внутреннего вращения в молекуле эфедрина

Зависимость теплот образования конформеров от углов внутреннего вращения показана на рис. 10. Минимум кривой (1) соответствует наиболее стабильному конформеру с теплотой образования  $\Delta H_{\text{обр}} = 182,163$  кДж/моль. По данным квантово-химических расчетов, наиболее стабильный конформер изомера псевдоэфедрина имеет теплоту образования 160,828 кДж/моль. В дальнейших вычислениях используется структура, установленная конформационным анализом (рис. 11).

Таким образом, экспериментальные и теоретические структурные исследования молекулы *d*-псевдоэфедрина выявили удовлетворительное согласие данных РСА о структуре псевдоэфедрина с результатами квантово-химических расчетов методом ССП МО ЛКАО в приближении МЧПДП/3, несмотря на невозможность учета эффектов сольватации. Полученные результаты позволяют использовать чисто теоретический подход при рассмотрении структуры эфедрина, установленной конформационным анализом.

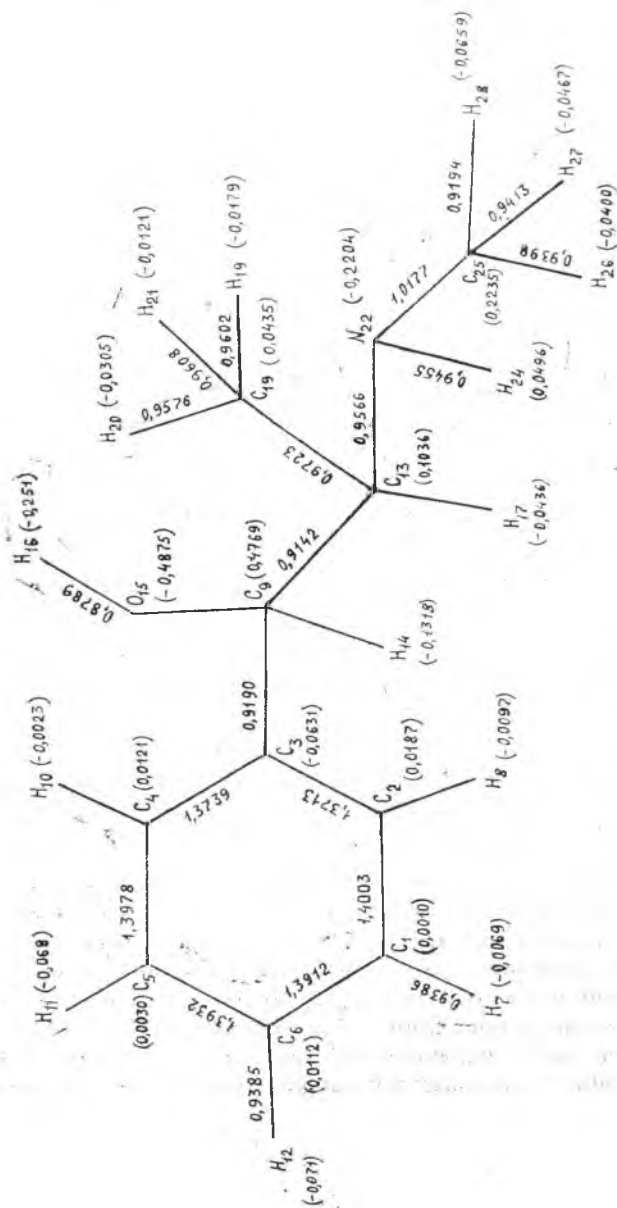


Рис. 11. Молекулярная диаграмма псевдоэфедрина

# МЕТОДЫ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ЭФЕДРИНА И ПСЕВДОЭФЕДРИНА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ \*

### 2.1. Методы выделения алкалоидов

Высокая биологическая активность, характерная для многих алкалоидов, особо выделяет эти соединения среди других классов природных соединений. Так, в «Государственной фармакопее» на долю препаратов на основе алкалоидов и их различных лекарственных форм приходится 11 % от общего числа статей [1—3, 5, 8], в связи с чем проблема оптимального выделения их из растений является актуальной. Выбор обусловлен различиями в структуре и свойствах целевых продуктов. В ряде работ [58—62] рассматриваются наиболее важные технологические методы их получения.

Существующие методы, связанные с формой выделения алкалоидов (в виде основания или в виде солей кислот), можно разделить на две группы: одни осуществляются органическими растворителями и водой, другие — слабыми растворами кислот.

Различают несколько методов экстрагирования. В целом их можно классифицировать на статические и динамические. В статических способах сырье периодически заливают экстрагентом и настаивают определенное время. Динамические предусматривают постоянную смену либо экстрагента, либо экстрагента и сырья. Среди статических и динамических методов можно выделить периодические и непрерывные. К непрерывным относятся способы, в которых сырье бесперебойно поступает в экстракционный аппарат. Среди периодических способов различают также одноступенчатый, простой многоступенчатый и противоточный многоступенчатый, и, наконец, можно выделить равновесные и неравновесные способы (по возможности достижения равновесия), прямоточные и противоточные (по направлению потока экстрагента и сырья).

Существующие методы извлечения имеют ряд недостатков: не-

---

\* Глава написана при участии к.х.н. Г. М. Сарсенбаевой и к.х.н. Н. А. Приходько.

полное выделение целевых веществ из растительного сырья, низкий конечный выход извлекаемого продукта, большое количество отходов.

Особенности экстракционного извлечения обусловлены тем, что в растительном сырье содержание необходимых веществ находится в пределах 1—2 % и одновременно при этом выделяются значительные количества балластных веществ. На растительное сырье и растворители приходится до 60 % всех затрат [63].

Производство алкалоидов, глюкозидов и других биологически активных классов соединений осуществляется в технологической цепочке, основу которой составляют стадии извлечения из твердой растительной фазы, очистки методом жидкофазной экстракции и последующего разделения. В этой цепи процессов твердофазное и жидкофазное экстрагирование занимают доминирующее положение, в основном определяя выход и степень целевых продуктов, а тем самым и экономику производства.

При небольшой производительности в сравнении с другими химическими производствами экстракционная аппаратура в выработке фитопрепаратов должна обеспечить очень высокую полноту извлечения при малых расходах растворителей.

В настоящее время предложено много конструктивных разновидностей аппаратов непрерывного действия для экстракции веществ из твердой фазы [64, 65]. Анализ экстракционного оборудования, расчеты аппаратов и режимов экстракции из лекарственного растительного сырья проведены В. Д. Пономаревым [60]. В производстве фитопрепаратов наиболее рациональным по конструкции аппаратом непрерывного действия считается экстрактор карусельного типа [63]. Главные его достоинства — соблюдение противотока между фазами, малое разрушение частиц в процессе экстрагирования, полное использование объема аппарата.

Малая проницаемость клеточной мембраны и, как правило, низкое начальное содержание целевых компонентов в обрабатываемом сырье лимитируют скорость массообмена и глубину извлечения целевых веществ. Анализ закономерностей твердофазной экстракции показал, что производительность стадии ограничивается очень малой скоростью диффузии из внутриклеточного пространства.

Интенсификация процесса экстрагирования осуществляется обычно за счет активного воздействия на клетку, которое может проводиться различными способами. При химическом, электроимпульсном, механическом и кессонном способах предварительной обработки сырья перед экстрагированием процесс извлечения ускоряется за счет разрушения клеточной мембраны и снижения тем самым сопротивления массопереносу.

Химический способ разрушения клетки ограничен возможными

побочными реакциями, неблагоприятно влияющими на качество целевого продукта. Электроимпульсный метод используется в основном для экстрагирования в водной фазе. Механический разрыв клетки за счет мелкодисперсного измельчения сырья сопряжен с технологическими трудностями при сепарации фаз. Кессонный способ, в котором разрыв газонасыщенной клетки происходит при быстром сбросе давления, не обладает высокой скоростью, так как его лимитирует стадия газо(паро)насыщения. Все перечисленные способы требуют установки специального оборудования [65—70].

Предпочтительны способы интенсификации процесса извлечения целевого продукта из растительной клетки непосредственно в экстракторе при условии, что твердая фаза существенно не меняет своих реологических характеристик. Такие способы основаны на высокочастотном (или акустическом) воздействии, при котором периодическая деформация клетки с высокоскоростным циклом ее сокращения и набухания в массе растворителя практически не сопровождается разрушением клеточного каркаса.

Сообщается [70, 71], что воздействие ультразвука значительно ускоряет процесс экстракции, время экстракции алкалоидов из коры раувольфии в этом случае сокращается со 120 до 5 ч. Сделан ряд практических предложений по использованию электрического разряда в жидкости [67, 68]. В литературе описано применение метода вихревой экстракции для изготовления некоторых галеновых препаратов [72]. Вихревая экстракция основана на принципе интенсивного кругооборота (завихрения) экстрагируемой смеси при одновременном размельчении веществ путем быстрого вращения пропеллера (мешалки) при скорости вращения 5000 об/мин.

Применение этих аппаратов затруднительно при обработке больших объемов сырья в промышленных условиях и до настоящего времени практически отсутствуют технологические решения по использованию их для экстракции лекарственных веществ из растительного сырья.

Из аппаратов, обеспечивающих интенсивный кавитационный эффект и употребляемых в химико-фармацевтической промышленности, следует отметить роторно-пульсационные [69]. Однако и они не лишены недостатков, связанных с ограничениями по содержанию твердой фазы при экстрагировании, чувствительностью к механическим и абразивным включениям, приводящим к износу прецизионно изготовленных рабочих поверхностей и последующему снижению скорости процесса извлечения. Для аппаратов ультразвукового типа характерно резкое падение интенсивности облучения по мере удаления от источника звука [70, 71].

Азотсодержащие биоактивные вещества, существующие в растениях в виде солей органических кислот, способны в соответствующ-

щих растворах подвергаться диссоциации и перемещению под действием электрического поля, что привело к разработке авторами данной монографии метода электрохимической экстракции природных лекарственных веществ.

Результаты первых опытов по электроэкстракции лекарственных веществ опубликованы в начале 50-х годов. Так, методом электрофореза выделен «электроопий» из головки мака, а также наркотин и морфин из опия [73]. Электролизом водно-спиртовой вытяжки извлечен ветатрин из семян сабадиллы [74]. Электрохимически получены сенецифиллин из суммы сырых алкалоидов желтотельца болотистого (*Senecio Paludosus*), а также томатин из растительного сырья [75, 76]. Однако эти работы носят только лабораторный характер.

Предложен [77] способ экстрагирования алкалоидов из семян и коробочек дурмана индийского, представляющего собой сочетание двух процессов: диффузии при непрерывной подаче растворителя, обеспечивающей непрерывную смену его, и электродиализа, т. е. переноса ионов алкалоидов под действием электрического поля. Положительные результаты, полученные в лабораторном электроэкстракторе, дали основание создать и испытать электроэкстрактор производственного типа, что позволило увеличить выход скополамина до 90—92 %, тогда как, например, в известном способе извлечения скополамина методом вытеснения выход составляет всего лишь 75 %. При этом заметно сокращается время и отпадает операция обезжиривания семян, что приводит к улучшению условий труда.

Систематические исследования по разработке электрохимических методов извлечения природных биологически активных веществ (БАВ), в том числе и алкалоидов, проводятся в Институте органического синтеза и углехимии АН КазССР [78—80]. В качестве примера можно привести способ экстрагирования алкалоида лагохиллина из растительного сырья *Lagohilus inebrians* Vge. Проведенные опыты показали возможность замены пожароопасных растворителей водными растворами при одновременном увеличении выхода продуктов до 80—85 % [78].

При электроэкстракции абицина из наперстянки шерстистой в оптимальных условиях в водном растворе выход его составил 98—99 %. Электрохимическим способом выделен глауцин из маčka желтого, цитизин из термопсиса очередноцветкового, сальсолин и сальсолидин из солянки Рихтера [78—80].

Одно из главных требований при электроэкстракции природных лекарственных веществ — подбор таких условий, при которых целевые вещества не подвергаются электрохимическим превращениям на электродах. В зависимости от электрохимической активно-

сти выделяемых из растительного сырья БАВ применяют одно- и многокамерные электролизеры [73—86]. В многокамерных электроэкстракторах используется принцип электродиализа. В работе [81] при электрохимическом извлечении алкалоидов группы тропана из водно-кислотных настоев листьев *Atropa Belladonna* (Z.), *Datura Stramonium* (Z.), *Scopolia Carniolica* (Obr.) алкалоиды в процессе электролиза переходили в катодную камеру и далее извлекались известными методами. Можно подобрать и такие условия, при которых на электродах выделяются балластные вещества и примеси, а целевые продукты остаются в растворе. Этим способом получены такие лекарственные вещества, как кофеин, эфедрин, теобромин, цитизин [82] и госсипол [79].

Анализ литературы по электроэкстракции лекарственных веществ показывает, что основными факторами, оказывающими сильное влияние на степень экстракции и выход целевого продукта, являются плотность тока, количество пропущенного электричества, соотношение сырье—растворитель, pH и температура раствора.

Выбор материалов электродов при электроэкстракции БАВ обычно невелик. В качестве катодных материалов используются нержавеющая сталь [73, 77], никель, графит [73, 77—80], платина [73—76, 82, 83], а в качестве анодов—платина, графит [74, 77, 82] и нержавеющая сталь [83]. Выбор материалов для анода весьма затруднен из-за подверженности большинства известных материалов коррозии и анодному растворению их при электролизе.

Однако, несмотря на отдельные трудности, технологические и экологические преимущества метода электроэкстракции подтверждают целесообразность более широкого использования его в промышленности.

## 2.2. Извлечение эфедрина и псевдоэфедрина из растительного сырья

### 2.2.1. Содержание алкалоидов в растительном сырье

Эфедрин и изомерный с ним псевдоэфедрин содержатся в различных видах эфедры (*Ephedra* sp. Gnataceae), распространенной в умеренных и субтропических зонах всего земного шара. Из китайского вида *Ephedra sinica* Stapf (или *Ephedra intermedia* Schrenk et Mayer) (местное название Ма-Хуанг) Нараи выделил в 1887 г. эфедрин. Псевдоэфедрин найден в 1893 г. Мерком в европейской эфедре — *Ephedra helvetica* [1, 2]. Не все виды эфедры содержат алкалоиды. Они найдены в *Ephedra intermedia* Schrenk et Mayer, *Ephedra monostachya* Speng., *Ephedra equisetina* Bunge, *Ephedra*



*sinica* Stapf, *Ephedra monosperma* C. A. Meyer и др. Обычно во всех этих видах алкалоиды (*l*-эфедрин и *d*-псевдоэфедрин) находятся вместе, но их соотношение варьирует в широких пределах в зависимости от вида, времени сбора и климатических условий. Суммарное содержание алкалоидов тоже подвержено колебаниям и может меняться для одного и того же вида от 0,2 до 2,5 %. Из всех видов эфедры, встречающихся в СССР, наибольшим содержанием *l*-эфедрина отличается забайкальская *Ephedra monosperma*, а такие ее виды, как *Ephedra intermedia* Schrenk et Mayer и *Ephedra equisetina* Bunge, содержат больше *d*-псевдоэфедрина, чем *l*-эфедрина. Следует отметить, что в СССР произрастает около 18 видов эфедры [84, 85].

Эфедрин найден и в других растениях, например, в *Side cordifolia* (сем. мальвовых *Malvaceae*) и в тиссе ягодном *Taxis baccata* (сем. тиссовых *Taxaceae*). Таким образом, эфедрин принадлежит к числу довольно распространенных алкалоидов, встречающихся в растениях разных семейств.

В отечественной научной медицине предпочтение отдают эфедре хвощевой, дающей с одного куста большую растительную массу, в которой содержание алкалоидов достигает 2,5 % [84]. Значительный вклад в выявление видов эфедры, богатых содержанием эфедрина и пригодных для производства из них природного *l*-эфедрина, внес советский исследователь-ботаник П. С. Массажетов.

Известно [86, 87], что многие виды эфедры помимо алкалоидов содержат также дубильные вещества, лейкоантоцианиды, флавоновые красители, ароматические кислоты и другие соединения. Препарат лейкодельфинидин, выделенный из горной эфедры, и приготовленный из него краситель дельфинидин при испытании на Р-витаминное действие проявили высокую активность, близкую к активности катехинов из листьев чая. Дубитель эфедротаннид — высокотаннидный продукт, содержащий 50—56 % таннидов, может использоваться для дубления кожи в смеси с синтанами [85—87].

В мягких условиях (обработкой растворителями без нагревания) из эфедры удастся выделить лейкоантоцианиды, которые при нагревании водных растворов количественно превращаются в полимерные вещества. Содержание их в эфедре составляет, %: горная (*Ephedra equisetina*) — 7,19; промежуточная (*Ephedra intermedia*) — 5,73; окаймленная (*Ephedra lomatol.*) — 8,13; шишконосная (*Ephedra strobilaceae*) — 5,06; Федченко (*Ephedra Fedtschenkoi*) — 4,73 [87—90].

Комплексное использование эфедры для получения алкалоидов, лейкоантоцианидинов, антоцианидов и таннидов, несомненно, будет способствовать расширению сырьевой базы для изготовления фармацевтических препаратов, пищевых красителей и высококачественных дубителей.

## 2.2.2. Методы извлечения *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина

Метод получения *l*-эфедрина из отечественной эфедры разработан в 1934 г. во ВНИХФИ. *l*-Эфедрин и *d*-псевдоэфедрин содержатся в растениях в виде солей различных органических кислот, и вследствие этого методы переработки растительного сырья, общие для алкалоидов, вполне применимы и к ним. В промышленности *l*-эфедрин получают главным образом извлечением из растительного сырья горячей водой в диффузионной батарее по принципу противотока. Способам извлечения эфедры из сырья посвящены работы [91—96]. В качестве растворителей испытывали дихлорэтан,

Т а б л и ц а 10. Зависимость полноты извлечения суммы алкалоидов эфедры от способа и времени экстракции [98]

Способ экстракции	Время экстракции, ч	Кол-во извлеченных алкалоидов из 10 г сырья, мг
Кипячение с обратным холодильником	0,5	60
	1,0	110
	2,0	150
Механическое встряхивание	1,5	80
	2,0	130
	3,0	150
Настаивание при комнатной температуре	10	90
	15	130
	20	140
Настаивание при комнатной температуре с последующим получасовым кипячением	10	100
	14	145
	15	150

хлороформ, бензол, толуол, хлорбензол, амиловый, этиловый и изопропиловые спирты, водные растворы минеральных кислот различной концентрации. В [97] приведены результаты сравнительного исследования влияния природы растворителя (эфир, метанол и горячая вода) на процесс извлечения алкалоидов в торговых образцах травы эфедры. Выход эфедрина из экстрактов травы при этом составляет 55—83 %. Из растворителей только диэтиловый эфир экстрагирует наименьшее количество примесей, но он не может быть использован из-за большой летучести и огнеопасности.

Изучены следующие способы выделения: кипячение с обратным холодильником в течение 0,5, 1 и 2 ч; механическое встряхивание продолжительностью 1,5, 2 и 3 ч; настаивание при комнатной тем-

пературе 10, 15 и 20 °C; настаивание с последующим кипячением [98]. Лучший растворитель — хлороформ с добавлением раствора едкого натра до pH 11,0—12,0 при соотношении сырья и растворителя 1:10. Результаты извлечения алкалоидов представлены в табл. 10.

Из таблицы видно, что предельное количество алкалоидов (150 мг) извлекается из сырья хлороформом путем кипячения с обратным холодильником в течение 2 ч или же 14—15-часовым настаиванием и последующим получасовым кипячением, а также при 3-часовом встряхивании. При использовании двух различных растворителей (хлороформ и вода, метод ФС 42—525—72) получены приблизительно одинаковые результаты [98].

Трава эфедры содержит большое количество смолистых и белковых веществ, которые забивают поры фильтра, затрудняя фильтрование вытяжки. Фильтрование водного экстракта эфедры по ФС 42—525—72 занимает несколько часов рабочего времени. Фильтрование под вакуумом в данном случае малоэффективно. Кипячение хлороформного экстракта позволяет в несколько раз ускорить процесс фильтрования, фильтрат при этом получается более светлым.

### *2.2.3. Очистка суммы алкалоидов от сопутствующих веществ*

Кроме алкалоидов в хлороформный раствор переходит большинство примесей, от которых впоследствии трудно освободиться. Во всех методах анализа травы эфедры применяется классический способ очистки путем перевода алкалоидов в соответствующие соли и далее в основания с последующим многократным промыванием в делительных воронках водой и органическими растворителями. Очистка алкалоидов представляет собой трудоемкий и длительный процесс, занимающий большую часть времени, необходимого для проведения анализа. При этом происходит образование стойких эмульсий, возможны потери целевого вещества. Чтобы упростить процесс очистки, применяли различные способы. Использовано также свойство алкалоидов эфедры перегоняться с водяным паром. Этот способ упраздняет стадию очистки алкалоидов от примесей, так как большинство их с паром не отгоняется. Но экстракция этим способом занимает много времени и не дает уверенности в полноте извлечения.

Описаны способы очистки алкалоидов методом хроматографической адсорбции на колонках с катионитами [59, 98], осаждением примесей раствором ацетата свинца [99] и др.

Авторами [98] разработан следующий оптимальный вариант: сухой остаток после удаления хлороформа растворяют в неболь-

шом количестве эфира и прибавляют определенный объем 0,1 н. раствора соляной кислоты. После взбалтывания в течение 30 мин эфир удаляют, при этом балластные вещества выпадают в осадок и легко отделяются фильтрованием. Потери алкалоидов на данной стадии практически исключены. Приготовленный раствор используют для установления суммы алкалоидов и хроматографирования.

#### 2.2.4. *Определение суммы алкалоидов в траве эфедры*

Сумму алкалоидов в траве эфедры устанавливают титриметрическим методом по ФС 42—525—72, который разработан в начале 40-х годов и почти без изменений входит в новую нормативно-техническую документацию на траву эфедры. Метод не лишен недостатков, присущих большинству аналогичных методов, таких, как слабая воспроизводимость, длительность, трудоемкость. Кроме того, в сумме оснований эфедрин не всегда преобладает, и оценка действующим методом часто дает неверное представление о качестве сырья.

Для замены общепринятого способа предлагается следующий вариант [98] определения суммы алкалоидов. Около 20 г измельченного сырья помещают в колбу, прибавляют 20 мл хлороформа и 10 мл 30 % раствора едкого натра, закрывают пробкой и взвешивают. Полученную смесь кипятят на водяной бане в течение 2 ч или настаивают при комнатной температуре 14—15 ч с последующим кипячением в течение 30 мин. Охлаждают и вновь взвешивают, при необходимости доводят массу колбы до первоначальной введением дополнительного количества хлороформа. Вытяжку фильтруют через бумажный фильтр, 100 мл вытяжки упаривают до объема 2—3 мл, остаток растворителя удаляют продуванием воздуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл этилового эфира, прибавляют пипеткой 20 мл 0,1 н. соляной кислоты, закрывают пробкой и встряхивают в течение 30 мин. Эфир удаляют при температуре не выше 40 °С, вытяжку фильтруют через бумажный складчатый фильтр диаметром 7 см. В колбу для титрования переносят 10 мл вытяжки и титруют избыток кислоты 0,1 н. раствором едкого кали по индикатору метиловому красному, 1 мл 0,1 н. соляной кислоты соответствует 0,01652 г алкалоидов в пересчете на эфедрин. Ошибка определения на стадии извлечения алкалоидов из сырья не превышает  $\pm 4\%$  [98].

#### 2.2.5. *Разделение смеси алкалоидов*

Для разделения *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина и отделения их от сопутствующих веществ были испытаны различные растворители

на колонках с силикагелем, оксидом алюминия и кальция, активированным углем, осуществлено полубуферное разделение алкалоидов эфедры при различных значениях pH, проведены опыты, основанные на различии в физических и химических свойствах алкалоидов. Все эти способы не позволяют полностью выделить ни одного алкалоида в чистом виде. По-настоящему селективным методом, обеспечивающим отделение эфедрина и его стереоизомеров от других алкалоидов, является метод ТСХ [100].

Проведены эксперименты по испытанию различных сорбентов и систем растворителей (как щелочных, так и кислотных) [98—101, 103]. Наиболее полное отделение *l*-эфедрина от побочных алкалоидов достигнуто на закрепленном слое силикагеля в системе хлороформ — метанол — ацетон — концентрированный раствор аммиака (40:20:6:3). Более перспективным представляется хроматографирование на готовых слоях, нанесенных на алюминиевую фольгу.

Оптимальные условия развития хроматограммы на пластинке «Silufol» (ЧССР) следующие: вертикальная камера в течение 30 мин насыщается парами растворителей, время прохождения фронта растворителей 25—30 мин при температуре 20—25 °С, время высушивания пластинки 5—10 мин в воздухе и затем 20 мин в сушильном шкафу при 100 °С.

Для обнаружения пятен алкалоидов испытаны растворы бромкреозолового зеленого (БКЗ), пингидрина, диазотированного *p*-нитроанилина, реактив Драгендорфа. Наиболее удачным оказался 0,5 % спиртовой раствор БКЗ, позволяющий обнаружить 4 основания в виде пятен синего цвета,  $R_f$  которых составляла 0,02; 0,05; 0,57; 0,95. Два вещества соответствовали *l*-эфедрину ( $R_f$  0,55) и *d*-псевдоэфедрину ( $R_f$  0,97).

В подавляющем большинстве растворителей *l*-эфедрин и *d*-псевдоэфедрин продвигаются по пластинке одним пятном. В предложенной нами системе метанол — 10 % раствор аммиака достигнуто наиболее полное отделение изомеров с  $R_f$  около 0,5 от прочих оснований.

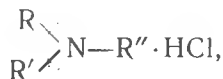
После определения с помощью ТХС суммарного количества *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина, а также отдельно *l*-эфедрина по их разности можно легко подсчитать количество *d*-псевдоэфедрина. Ошибка определения на стадии хроматографирования составляет  $\pm 4,63$  % [100].

### 2.3. Методы количественного определения алкалоидов эфедры

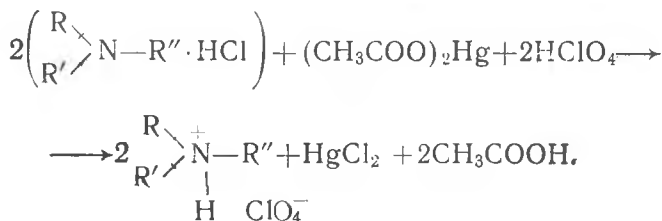
Алкалоиды эфедры характеризуются качественными химическими реакциями, в ходе которых образуются окрашенные продукты

взаимодействия с тем или иным реагентом. На этом свойстве основаны многие методы анализа.

Описаны цветные реакции эфедрина с нингидрином [104—106]. Для количественного определения содержания эфедрина «Государственная фармакопея» (10-е изд.) рекомендует метод кислотно-основного титрования в неводных средах в присутствии ацетата окисной ртути [2, 3]. Если представить себе соль алкалоида в общем виде:



то химизм метода можно изобразить следующим образом:



Реакции образования периодатов и медных комплексов применяются для разработки объемно-аналитических методов анализа готовых препаратов, содержащих эфедрин [107—109]. Описана возможность аргентометрического и кондуктометрического титрования солей алкалоидов в среде диметилсульфоксида и в водном растворе уксусной кислоты [2, 110, 111], различная растворимость оксалатов может быть использована при качественном разделении и идентификации *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина [112]. Разработаны спектрофотометрические и фотометрические методы количественного определения *l*-эфедрина [113—118].

Известен спектрофотометрический метод с прямым спектрофотометрированием [119]. Однако следует заметить, что *l*-эфедрин очень слабо поглощает в УФ и видимой областях спектра.

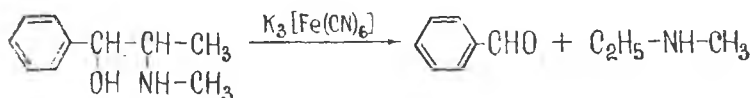
Описаны поляриметрический и полярографический методы количественного определения *l*-эфедрина в сырье и фармацевтических препаратах [93, 120]. Разработаны методы количественного определения *l*-эфедрина и других алкалоидов эфедры по спектрам ЯМР [121].

Следует отметить, что вышеописанные методы (поляриметрический, колориметрический, титриметрический, весовой) имеют общие недостатки: они малоспецифичны, плохо воспроизводимы, требуют применения ядовитых и неприятно пахнущих реактивов (нингидрин,

пиридин, диметилсульфоксид) или больших количеств определяемого вещества, что неудобно для ТСХ.

Практически важным является метод, основанный на изучении возможности измерения концентрации *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина по продукту реакции их с подходящим реагентом, который мог бы быть спектрофотометрически активным. Этому условию удовлетворяет бензальдегид [122], он проявляет избирательное поглощение в УФ-свете, обусловленное наличием двойной углерод-кислородной связи в молекуле.

*l*-Эфедрин (*d*-псевдоэфедрин) по своей химической природе относится к первичным спиртам, и, следовательно, может окисляться до бензальдегида. Описаны качественные реакции и методы определения эфедрина в смесях, порошках, растворах и других лекарственных формах на основе реакции его с феррицианидом калия, периодатом натрия и калия, бромом, в результате чего образуется бензальдегид [2, 123—126] по следующей схеме:



Установлено, что наиболее удобен для количественного анализа периодат калия [123]. Количество образовавшегося бензальдегида находится в прямой зависимости от содержания целевого вещества, вступившего в реакцию, и подчиняется закону Ламберта — Бера в пределах концентрации 0,01—0,1 мг в 10 мл раствора. Подобраны оптимальные способы для проведения реакции.

Для десорбции алкалоидов с хроматограммы в качестве элюента испытаны этиловый и метиловый спирты, вода, буферные растворы с различными значениями pH. Наиболее подходящим из них является фосфатный буферный раствор с pH 8,0, использование которого позволяет проводить реакцию в присутствии силикагеля, т. е. совместить стадию элюирования и образования бензальдегида [100]. В 1 мл этого раствора вносят по 2 мг *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина-оснований (по 0,2442 г гидрохлоридов *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина в 100 мл раствора). Измерив оптическую плотность бензальдегида стандартного и испытуемого растворов, нетрудно рассчитать концентрацию анализируемого раствора [127].

**Определение *l*-эфедрина.** По 0,04 мл вытяжки, полученной по способу [98] (50—100 мкг *l*-эфедрина-основания), микропипеткой наносят на линию старта (на 2, 3 и 4-ю полосы) силифоловой пластинки размером 15×15 см с закрепленным слоем силикагеля, предварительно разделенной на полосы шириной 2 см. На 5, 6 и

7-ю полосы наносят по 0,4 мл стандартного раствора суммы *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина. Пробы наносят полосками длиной около 1 см, шириной около 1 мм каждая. Во время нанесения проб пластину подсушивают теплым воздухом, 1-ю полосу оставляют контрольной.

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 10 мин, затем помещают в предварительно насыщенную (не менее 1 ч) камеру со смесью растворителей хлороформ — метанол — ацетон — 25 % раствор аммиака 40:20:6:3. Когда фронт растворителей пройдет около 13 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин, затем нагревают в сушильном шкафу при 100 °С в течение 20 мин. Охлажденную пластинку опрыскивают 0,5 % раствором бромкреозолового зеленого и вновь нагревают при 100 °С в течение 10 мин. Участки сорбента с пятнами эфедрина ( $R_f 0,6$ ) и соответствующий участок на контрольной полосе с помощью бритвенного лезвия количественно переносят в сухие калиброванные пробирки вместимостью 20 мл, прибавляют по 5 мл лимонно-фосфатного буферного раствора pH 8,0, 0,5 мл 0,1 % раствора калия периодата, доводят до 20 мл охлажденной дистиллированной водой, плотно закрывают резиновыми пробками и перемешивают. Выдерживают на водяной бане, нагретой до кипения, в течение 20 мин, затем охлаждают в воде 5—10 мин. Верхний слой (8—10 мл) осторожно сливают в пенициллиновые баллончики.

Оптическую плотность полученных растворов измеряют на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 250 нм, используя в качестве раствора сравнения элюат с контрольной полосы. Исходя из оптической плотности стандартного и испытуемого растворов определяют количество *l*-эфедрина в хроматографической зоне испытуемого раствора.

Содержание *l*-эфедрина в сырье (%) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,08 \cdot 200 \cdot 20 \cdot 100}{D_2 \cdot 20 \cdot 100 \cdot 0,04 \cdot 1000} \cdot \frac{100}{100 - W} = \frac{0,4 \cdot D_1}{D_2} \cdot \frac{100}{100 - W},$$

где  $D_1$  — оптическая плотность элюата испытуемого раствора; 0,08 — количество алкалоида-основания, содержащегося в зоне стандартного раствора, мг; 200 — объем хлороформа, взятого для извлечения суммы алкалоидов, мл; 20 — объем солянокислого раствора алкалоидов, мл;  $D_2$  — оптическая плотность элюата стандартного раствора; 100 — объем хлороформной вытяжки, взятой для анализа, мл; 0,04 — объем солянокислой вытяжки, нанесенной на хроматографическую пластинку, мл; 20 — навеска сырья (масса), г;  $W$  — потеря в массе при высушивании навески сырья, %.

**Определение *d*-псевдоэфедрина.** По 0,02 мл вытяжки из стандартного раствора микропипеткой наносят на линию старта силу-



фоловой пластинки, разделенной на полосы, и далее поступают, как описано при определении *l*-эфедрина. Хроматографируют в системе метанол — 10 % раствор аммиака 5:1. *l*-Эфедрин и *d*-псевдоэфедрин проявляются на пластинке одним пятном,  $R_f$  которого около 0,5. Содержание *d*-псевдоэфедрина (в процентах) определяют по разности между содержанием *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина и отдельно *l*-эфедрина.

Таким образом, ошибка метода при доверительном уровне 95 % не превышает  $\pm 5$  % (среднее из 3 параллельных определений).

Разработанным методом проанализированы десятки образцов эфедры, собранных в различных местах произрастания в Киргизской ССР [127]. Метод может быть рекомендован для включения в новую ФС «Трава эфедры хвощевой» взамен действующего, а также использован для контроля производства препаратов из эфедры.

## 2.4. Электрохимическое извлечение алкалоидов из травы эфедры

Существующий метод получения из растительного сырья алкалоида эфедрина предусматривает экстрагирование алкалоидов горячей водой в диффузионной батарее по принципу противотока. К его недостаткам относятся длительность, высокая температура, неполное извлечение целевых веществ.

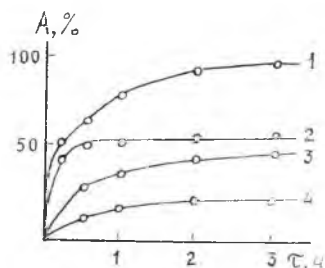
Стадия экстрагирования лекарственных веществ определяется общими законами массопередачи, свойствами растительной ткани, физико-химическим средством растворителя и извлекаемого вещества [128, 129]. Малая проницаемость клеточной мембраны и, как правило, низкое начальное содержание целевых компонентов в обрабатываемом сырье ограничивают скорость массообмена и глубину извлечения выделяемых веществ. Интенсификация процесса экстрагирования происходит обычно за счет активного воздействия на клетку, проводимого различными способами [60, 130].

Сущность метода электроэкстракции заключается в извлечении физиологически активных веществ из природного сырья под действием сил внешнего постоянного электрического поля в экстракторе специальной конструкции. Эксперименты по электроэкстракции *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина проводили в стеклянных электролизерах, питание которых осуществлялось от выпрямителя ВСА-5к, емкостью 1—3 л без диафрагм, а также с целлофановыми и керамическими диафрагмами. Electroдами служили графитовые стержни с рабочей поверхностью 0,6—1,5 дм<sup>2</sup>. На электроды подавали заданное напряжение, вследствие чего молекулы алкалоидов в создаваемом электрическом поле приобретали заряд и выходили из ча-

стиц молотого сырья в растворитель. Содержание алкалоидов в экстракте определяли извлечением их эфиром из щелочной среды с последующим переводом получаемых оснований в соответствующие гидрохлориды титрованием соляной кислотой с использованием в качестве индикатора метилового красного.

Исследована трава эфедры горная (*Ephedra equisetina* Bunge) с влажностью 10,6 % (содержание алкалоидов 1,72 %). Для экстрагирования алкалоидов ее измельчали до 0,5 и 1—2 мм [60, 131, 132]. Как видно из кривых зависимости выходов экстрагируемых алкалоидов от различных факторов, в процессе извлечения отмечается два периода — быстрой и медленной экстракции (рис. 12).

Рис. 12. Кинетические кривые перехода суммы алкалоидов в экстракт: 1, 3 — при наложении электрического поля ( $U = 30$  В); 2, 4 — без наложения электрического поля ( $U = 0$  В). Размер частиц сырья, мм: 1, 2 — 0,5; 3, 4 — 1÷2. Гидро модуль 0,05



Относительное количество веществ, полученных в период быстрой экстракции (коэффициент вымывания), составило для частиц сырья размером 0,5 мм — 48—49 %, а для фракции 1—2 мм — 10—15 %. Если скорость процесса в период быстрой экстракции зависит от гидродинамических условий, то период медленной экстракции определяется скоростью диффузии алкалоидов из клетчатки растительного сырья.

Как показали исследования [131, 132], основными факторами, оказывающими сильное влияние на выход алкалоидов и степень экстракции, являются соотношение сырье — вода, напряжение на электролизере, время экстракции и pH раствора.

Для выяснения зависимости соотношения сырье — вода на выход алкалоидов и глубину извлечения проведена серия экспериментов при температуре 20—25 °С, напряжении 30 В и времени экстракции  $\tau = 3$  ч (табл. 11). Установлено, что при увеличении степени разбавленности раствора глубина экстракции и выход алкалоидов возрастают, а при соотношении растительного сырья и воды ниже 0,05 достигают предельных значений и далее изменяются незначительно. При соотношении сырье — вода выше 0,2 наблюдается снижение степени экстракции и выхода алкалоидов. Это связано с возрастанием скорости диффузии веществ из растительного

Таблица 11. Влияние соотношения сырье—вода на выход алкалоидов (А) и степень экстракции (Б), %

Вид электролизера	0,1		0,08		0,06		0,05		0,04	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Без диафрагм	52	70	83	85	90	91	88	93	87	94
С целлофановыми диафрагмами	70	87	90	95	95	98	95	98	94	98
С керамическими диафрагмами	95	99	100	100	100	104	100	105	100	107

сырья в раствор вследствие образования сильнонасыщенного экстракта.

По данным [132], относительно высокие выходы веществ (90—95 %) возможны при проведении процесса извлечения в электроэкстракторе с целлофановыми диафрагмами, которые просты в изготовлении и хорошо сохраняются длительное время. Вместе с тем не исключается вероятность доступа алкалоидов к электродам, о

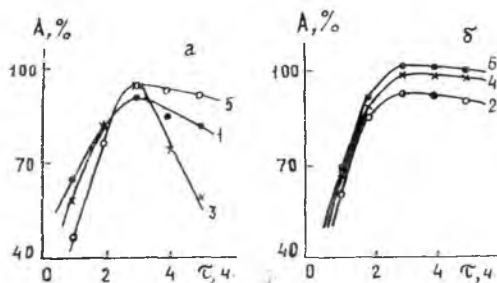


Рис. 13. Влияние продолжительности электролиза на выход (а) и степень экстрагирования (б) в электролизерах без диафрагм (1, 2), с целлофановой (3, 4) и керамической диафрагмами (5, 6)

чем свидетельствует разница между степенью экстракции и выходом алкалоидов, а также появление на электродах (особенно на аноде) смолообразных продуктов. Кроме того, выход алкалоидов не достигает 100 % (рис. 13).

Наилучшие результаты получены при использовании экстракторов с керамическими диафрагмами при оптимальном соотношении сырье — вода 0,05÷0,1.

В целях определения влияния напряжения на выход алкалоидов и степень экстракции проведена серия экспериментов в интервале напряжений 10÷60 В, при различных соотношениях гидромодуля в течение 3 ч. При этом плотность тока увеличилась соответственно с 0,1 до 0,7 А/дм<sup>2</sup>.

Результаты исследований, приведенные в табл. 12 и на рис. 12.

13, свидетельствуют о том, что при всех выбранных соотношениях сырье — вода максимальный выход алкалоидов наблюдается при напряжении 25—30 В. В более слабом электрическом поле ( $U < 20$  В) не создается достаточной подвижности молекул алкалоидов, что увеличивает время и снижает степень извлечения алкалоидов. При более высоком напряжении ( $U > 35$  В) выход алкалоидов значительно снижается. Это связано, по-видимому, с разрушающим действием сильного электрического поля на заряженные молекулы алкалоидов. Такое предположение подтверждает и анализ электролита из анодного пространства (в электролизерах с диафрагмами), показавший наличие алкалоидов (проба с раствором кремневольфрамовой кислоты) и смолообразных продуктов на поверхности анода.

Таблица 12. Влияние напряжения (В) на выход алкалоидов (А) и степень экстракции (Б), %  
( $\tau = 3$  ч, соотношение сырье—вода 0,06,  $t = 20-25$  °С)

Электролизер	10		20		30		40		50	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Без диафрагм	72	77	82	96	90	92	86	92	80	92
С целлофановыми диафрагмами	66	80	84	92	94	96	91	97	85	96
С керамическими диафрагмами	88	96	96	98	105	100	100	98	95	98

Переход алкалоидов в анодную камеру связан с тем, что азотистые органические основания могут функционировать в растворах в различных формах: в виде нейтральной молекулы, катиона и аниона. Такое перемещение к аноду объясняется тем, что при электролизе водный слой обогащается ионами гидроксила (рис. 14) и происходит перезарядка алкалоид-катиона в алкалоид-анион. Выявлено [132], что с увеличением продолжительности процесса до 3—3,5 ч выход алкалоидов достигает максимума (см. рис. 12, 13).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что наложение электрического поля резко поднимает степень экстракции — от 40—50 до 90—100 %. Однако выход алкалоидов в бездиафрагменном электролизере в зависимости от условий экстракции колеблется в довольно широких пределах (от 40 до 100 %) за счет превращения и осмоления частиц алкалоидов на электродах. Поэтому, несмотря на простоту обслуживания бездиафрагменного электролизера и довольно высокие выходы экстрагируемых веществ,

более перспективны методы экстракции в экстракторе с диафрагмами из различных материалов.

Повышение температуры раствора до  $60^{\circ}\text{C}$  в целом приводило к увеличению выхода алкалоидов, но при высоких температурах экстракт загрязняется сопутствующими веществами (смолы, дубильные вещества и др.), затрудняющими извлечение алкалоидов из раствора. Поэтому основная часть опытов проведена при комнатной температуре. Продолжительность электроэкстракции зависела от измельченности растительного сырья и ряда других факторов.

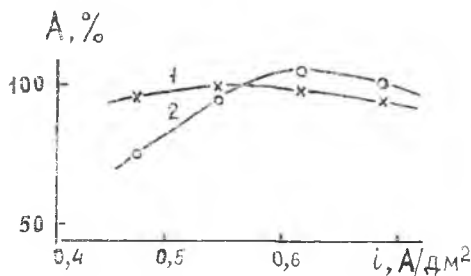
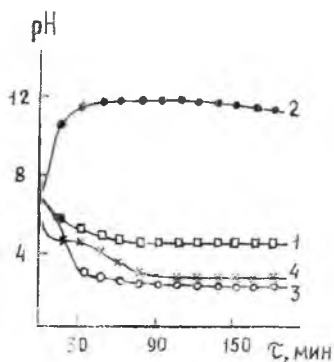


Рис. 14. Изменение  $\text{pH}$  экстракта при электроэкстракции в однокамерном электролизере (1) и трехкамерном с целлофановыми мембранами (2 — в катодной камере, 3 — в анодной, 4 — в средней),  $t=20-23^{\circ}\text{C}$

Рис. 15. Зависимость степени экстракции (1) и выхода алкалоидов (2) от объемной плотности тока при  $U=30 \text{ В}$ ,  $\tau=3 \text{ ч}$ , соотношении сырье:вода 0,1

Изучено влияние объемной плотности тока при  $U=30 \text{ В}$ , которую регулировали изменением числа электродов в экстракторе, при этом изменялись интенсивность и расположение силовых линий электрического поля в экстракторе. Как следует из данных рис. 15, эта зависимость имеет экстремальный характер с максимумом при  $i=0,64 \text{ А/дм}^2$ , равным 100 % степени экстракции и 100 % выхода алкалоидов.

Для установления оптимального режима экстракции в целях получения наибольшего выхода целевых веществ проведено математическое планирование эксперимента и оптимизация процесса электроэкстракции алкалоидов из растительного сырья по программе, образующей ротатбельный план для четырех факторов на ЭВМ «ЕС-1022». Полученное уравнение в безразмерных величинах имеет следующий вид:

$$y = 83,9 - 0,96X_1 + 3,47X_2 - 20,23X_3 - 1,62X_4 - 1,11X_1^2 -$$

$$- 7,29X_2^2 - 4,75X_1X_2 + 4,77X_2X_4 - 2,91X_3X_4,$$

где  $y$  — выход алкалоидов, %;  $X_1$  — напряжение между электродами, В;  $X_2$  — продолжительность процесса электроэкстракции, ч;  $X_3$  — соотношение сырье — вода;  $X_4$  — pH среды. Остальные факторы фиксировались на оптимальном уровне.

Как показал анализ результатов, это уравнение адекватно реальному процессу (по критерию Фишера), и оно соответствует более ранним экспериментальным данным.

Таким образом, оптимальными условиями для электрохимической экстракции алкалоидов из травы эфедры в электролизере с керамической диафрагмой являются следующие: напряжение между электродами — 30 В, продолжительность электроэкстракции — 3 ч, гидромодуль — 0,06, температура раствора — 20—23 °С, электроды — графитовые [132].

## СИНТЕЗ НОВЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ *l*-ЭФЕДРИНА И *d*-ПСЕВДОЭФЕДРИНА

### 3.1. Структура органических веществ и их лекарственное действие

Интенсивное развитие теоретической основы изучения механизма действия органических соединений, обладающих физиологической активностью, среди которых важное место занимают лекарственные вещества природного происхождения, — отличительная особенность современной фармакологии. Практическая медицина остро нуждается в высокоэффективных лекарственных средствах, и в первую очередь — для лечения сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Природные источники не могут полностью удовлетворить потребности современной медицинской промышленности. В связи с этим перед исследователями стоит проблема поиска перспективных физиологически активных веществ и создания новых методов и технологий синтеза фармакологических препаратов. Биологически активные соединения при введении в живой организм способны вызывать изменения в структуре ферментов, клеточных мембран, рецепторов и других биополимеров, составляющих молекулярную основу жизни.

Для увеличения вероятности нахождения нового лекарства следует знать поведение химических соединений в живом организме, причины вызова в организме определенных физиологических реакций, взаимосвязь между строением химических соединений и биологическим действием. В последнее время выкристаллизовывается новая отрасль науки — проектирование лекарств. Она является междисциплинарной отраслью, т. е. содержит элементы органической, физической, квантовой химии, биохимии, фармацевтики, медицины и математики [133—137].

При вхождении в организм лекарство освобождает активное вещество, которое переходит в кровообращение. Из кровеносных сосудов лекарство проникает в межклеточное пространство, а затем сквозь клеточную стенку в плазматическую оболочку к месту

действия [138]. По мнению авторов, в тканях живого организма существуют специфические рецепторы, с которыми лекарство вступает в связь, образуя активированный комплекс. Он выделяет определенный биологический раздражитель, который и вызывает соответствующую биологическую реакцию. Следует отметить, что в отечественной литературе в смысл термина «рецептор» входят еще те чувствительные органы живого организма, в которых раздражающее воздействие трансформируется в нервный импульс. Поэтому вместо него рекомендуют использовать термин «реактивная система».

Биологический эффект, вызванный взаимодействием лекарства и рецептора, обусловлен физико-химическими свойствами соединений, скоростью, с какой лекарство может образовывать активированный комплекс с рецептором, что зависит от динамических структурных и электронных изменений, а также от конформационного состояния лекарства и рецептора [139].

Врач-бактериолог П. Эрлих [140] утверждал, что фармакологически активные вещества следует классифицировать в зависимости от их способности соединяться с конститuentами протоплазмы. Молекулы физиологически активных веществ фиксируются на клеточных рецепторах (хеморецепторах) посредством определенных гаптофорных групп. Уничтожение бактерий и паразитов представляет собой химический процесс их токсического разрушения. Однако установление связи между строением молекул веществ и их фармакологическим действием осложняется тем, что введенное в организм вещество претерпевает ряд биопревращений (окисление, восстановление, конъюгация, гидролиз, деметилирование и пр.).

В целом фармакологическая активность веществ зависит от их пространственной конфигурации, а внутри каждой фармакодинамической группы анальгетирующие, антиглистные, местноанестезирующие и другие средства — от природы функциональной группы [141].

Исследование фармакологического действия агентов, представляющих собой гомологический ряд, т. е. отличающихся друг от друга длиной боковой цепи, выявило, что зависимость активность — строение имеет экстремальный характер [142].

Во время транспортировки от места введения к месту действия молекула лекарства должна пройти через множество водных фаз, составляющих содержание клетки, а также через большое количество липидных фаз, являющихся компонентами клеточной оболочки. Для того чтобы лекарство легко проникало через клеточные оболочки и содержимое клетки, оно должно обладать липофильностью и гидрофильностью.

Вероятность прихода лекарства от места введения до рецептор-



ного места действия является функцией его коэффициента распределения между водной и липидной фазами. Если лечебное вещество будет полярным (т. е. будет иметь низкий коэффициент распределения), то лекарство останется в первой встретившейся водной фазе, затем оно будет удалено; если же вещество будет очень липофильным (высокий коэффициент распределения), то оно останется в первой встретившейся липидной фазе.

Во время транспортировки лекарства в организме могут происходить метаболические превращения, катализируемые энзимами. Метаболиты как частицы, близкие молекуле лекарства, могут взаимно конкурировать с лекарством и взаимодействовать на разных этапах биохимических превращений.

Строение молекулы лекарства играет существенную роль в образовании комплекса лекарства — рецептор. Обычно рассматривали структуру соединения как двухмерную связь. Но для большинства фармакологически активных частиц двухмерная структура недостаточна, так как пространственное строение молекулы и конформационные состояния иногда имеют решающее значение. Это связано с неодинаковой способностью конформеров к взаимодействию с рецепторами. Еще более сложным описанием химической структуры лекарства является соединение данных о конформационных состояниях с распределением зарядов в молекуле, подвижностью  $\pi$ -электронов и интенсивностью поляризации  $\delta$ -электронов [143—145].

Свойства молекулы, принципиально влияющие на биологическую активность, можно представить тремя группами, связанными с гидрофильностью и липофильностью; с электронными свойствами; с пространственным строением.

К первой группе относятся растворимость, коэффициент распределения, поверхностное натяжение, критическая мицеллярная концентрация, хроматографическая величина  $R_f$ , парциальная упругость паров раствора, гидрофобные группы и т. п. Эти параметры влияют на величину энергии связи, а их изменение — на равновесие в системе липиды — вода, которое определяет инертную, т. е. без фрагментации, транспортировку лекарств.

Вторую группу составляют редокс-потенциалы, константы диссоциации кислот и оснований, поляризации, дипольные моменты, индукционный эффект, сверхсопряжение, способность к образованию водородных и хелатных связей и др. Эти параметры играют значительную роль в реакции лекарство — рецептор и в активации молекулы, связанной с действием экзимова.

Третья группа включает различные параметры, характеризующие пространственное расположение функциональных групп в молекуле и определяющие конформационное состояние лекарства и рецептора. Из анализа сведений о связи между химической струк-

турой вещества и его фармакологической активностью можно сделать следующие обобщения и выводы [143—148]:

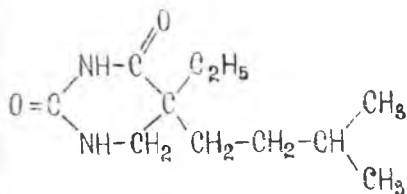
1. Наличие ионизирующих при pH организма радикалов, таких, как амины ( $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NR}_1\text{R}_2$ ), четвертичные группы ( $-\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ ), карбоксильные группы ( $-\text{COOH}$ ) и др., детерминирует взаимодействие электрических сил молекулы лекарства с противоположными электрическими силами других молекул. Вместе с низкой липорастворимостью ионизированных лекарственных молекул это обуславливает очень медленный переход через мембраны клеток. Вместе с тем следует отметить, что достаточная водорастворимость действующих путем резорбции фармакологических веществ имеет первостепенное значение.

2. Взаимное расположение ионизирующихся групп играет важную роль при определении критического состояния в фармакологической активности. Значительное число нервно-мышечных блокаторов имеет две четвертичные группы, между которыми располагаются 10—15 других атомов (преимущественно атомы углерода), тогда как множество ганглиоблокаторов характеризуется расстоянием между обоими атомами четвертичного азота, соответствующим 5—6 атомам углерода.

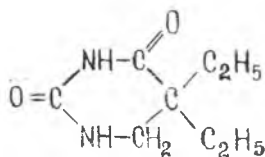
3. Существенна роль соотношения ионизирующих групп и углеводородной массы молекулы лекарства. Как правило, увеличение размеров молекулы связано с блокирующим действием того или иного типа, если одновременно с этим не наступает увеличение ионизирующих групп.

4. Ненасыщенные соединения значительно активнее насыщенных. В одинаковой мере это относится к соединениям как алифатического, так и ароматического ряда. Введение непредельной связи в цикл усиливает наркотический эффект, но одновременно повышает токсичность препарата.

5. Разветвление углеродной цепи в целом усиливает физиологическое действие препарата. Так, в группе барбитуратов амитал (XXIX) более эффективен как снотворное средство, чем барбитал (XXX):



XXIX



XXX

6. Оптическая изомерия воздействует на физиологическую активность веществ. Левовращающиеся изомеры часто активнее правовращающихся. Это обусловлено тем, что при сходных химических свойствах антиподы отличаются неодинаковой способностью к взаимодействию с другими оптически активными веществами. Ферментные системы организма, которые сами являются оптически активными, могут избирательно метаболизировать только один из антиподов. Так, *l*-5-этил-5-фенилгидантоин исчезает из плазмы крысы гораздо быстрее, чем его *d*-изомер.

7. Физиологическое действие веществ зависит также от пространственного расположения атомов и межатомного расстояния. Найдено, что для проявления курареподобных свойств необходимо, чтобы расстояние между атомами азота составляло 15,5 Å, а для проявления анальгетического действия в молекуле типа морфина — 5—5,5 Å между первым углеродным атомом N-алкильной цепи и углеродными атомами ароматического ряда. В циклических системах физиологическая активность веществ зависит от пространственного расположения функциональных групп. Например, в экгонине, где карбоксильная группа расположена аксиально, последняя легче вступает в различные реакции (дегидратации и т. п.), чем в  $\Psi$ -изомере, где она расположена экваториально.

8. Воздействие длины цепи у углеродных атомов. В пределах до  $C_5$  физиологический эффект нарастает, начиная с  $C_6$  и выше, он уменьшается, а затем исчезает. По-видимому, это вызвано тем, что при увеличении количества углеродных атомов в цепи растворимость веществ понижается, вследствие чего они в достаточном количестве не могут поступать в кровь и поэтому не достигают рецепторных центров.

9. Большое влияние на физиологическую активность препарата оказывает введение в состав молекул галогена. Галогенпроизводные как алифатического, так и ароматического ряда обладают более активным действием, чем соответствующие углеводороды. Например, метан не является наркотическим веществом, хлористый метил  $CH_3Cl$  уже наркотик, еще большую активность имеют хлористый этил и хлороформ. Аналогично ведут себя бром- и иодпроизводные. Введение одного атома галогена усиливает токсичность вещества. Но с увеличением числа галогенов в ядре токсичность падает и вместе с тем снижается физиологическая активность, вероятно, из-за уменьшения растворимости. Так, дихлорбензол более токсичен, чем трихлорбензол. Введение хлора и брома в боковую цепь (например, бромистый бензил) приводит к образованию слезоточивых средств.

10. На физиологический эффект также влияет введение в молекулу вещества гидроксильных групп. Замена водорода на гидро-

ксил усиливает физиологический эффект. Так, наркотическое действие спиртов более выражено, чем соответствующих углеводов. Вторичные спирты действуют сильнее первичных. Однако с ростом числа гидроксильных групп в молекуле растворимость в воде и в липидах падает. Этим объясняется то, что хорошо растворимые в воде полигидроксильные соединения неактивны, так как они не попадают в богатые липидами нервные ткани. Введение гидроксила в бензол постепенно снижает жаропонижающее действие, фенол еще обладает антипиритическим действием и проявляет новые свойства — антисептические, а у двухатомных фенолов это свойство усиливается еще в большей степени. Например, антисептические свойства резорцина сильнее, чем фенола.

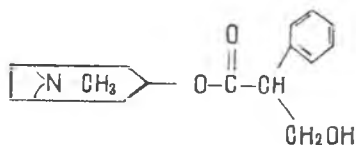
11. Введение карбоксильной группы ( $\text{COOH}$ ) в ароматическое ядро значительно снижает токсичность ядра и придает ему новые физиологические свойства. Например, фенол является противоплазменным ядом и внутрь не принимается, а при введении в *о*-положение карбоксильной группы получается салициловая кислота, которая в виде натриевой соли применяется внутрь и оказывает антипиритическое и анальгетическое действие. Многие органические кислоты как жирного, так и ароматического ряда безвредны для организма и входят в состав пищевых продуктов. Водород карбоксильной группы обуславливает прижигающее и поэтому раздражающее действие кислот. Это свойство отсутствует у их солей, где водород карбоксила замещен катионом металла. Однако количество органических кислот и их солей, применяющихся с терапевтической целью, невелико.

12. Введение аминогруппы в ароматическое ядро усиливает жаропонижающее свойство, например, анилин обладает четко выраженным антипиритическим свойством. Одновременно группа  $\text{NH}_2$  придает соединению токсичность, поэтому анилин не является лекарственным препаратом, но если проацетилировать аминогруппу анилина, то получается антифебрин, действующий как эффективное жаропонижающее средство.

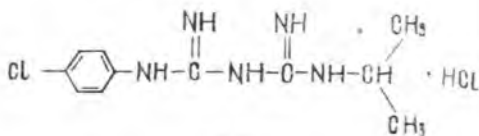
13. Одновременное присутствие в ароматическом ядре аминогруппы и гидроксила придает молекуле анестезирующее свойство, усиливающееся этерификацией гидроксила.

14. Соединение ароматических колец в полициклическую систему усиливает фармакологические действия.

15. Вещества, принадлежащие к самым различным химическим группам, в химическом строении которых иногда невозможно обнаружить какие бы то ни было элементы близости, могут в некоторых отношениях вызывать однотипное фармакологическое действие. Так, атропин (XXXI) и бигумаль (XXXII) обладают общим свойством блокировать серотониновые рецепторы:



XXXI



XXXII

В последнее время более интенсивно ведутся работы, выявляющие возможность прогнозирования и проектирования лекарств. Характерная особенность современного этапа развития науки — всесторонняя ее математизация. При этом наряду с классическими методами математики все шире используются кибернетические и квантово-химические методы [142, 148].

Обычно поиск соединений с заданными фармакологическими свойствами ведется методом перебора (скрининга) значительного числа специально синтезированных и исследованных веществ. Так, при скрининге новых лекарств необходимо изучить несколько тысяч соединений для получения одного нового препарата. Вместе с тем общие положения молекулярной биологии, биохимии, фармакологии свидетельствуют о существовании объективной связи между структурой и активностью химических соединений.

Однако до недавнего времени принципы взаимных связей этих зависимостей были неизвестны. Комплекс лекарство — организм является сложной системой, в которой происходит множество неконтролируемых процессов. Поэтому физиологическую активность соединения можно рассматривать как некий интегральный эффект этих процессов. В целом связь структура — активность носит статистический характер.

Различают две области применения вычислительных методов конструирования лекарств [149]:

1. Генерация новых рядов фармакологически активных соединений, т. е. выявление форм и групп активных соединений, принадлежащих к еще не изученным рядам химических соединений (прогнозирование).

2. Оптимизация ряда химических соединений, т. е. поиск наиболее активного представителя из выбранного ряда (проектирование).

Одним из первых и наиболее удобных корректных математических методов является регрессионный метод для прогнозирования физиологической активности органических соединений. Основоположник этого метода — Корвин Ханш [133, 150]. Он впервые разработал математическую модель, выражающую зависимости между физико-химическими свойствами и физиологической активностью.

Физико-химические параметры уравнения, определяющие физиологическую активность, можно подбирать чисто эмпирически. Однако Ханш сделал попытку теоретически обосновать применение некоторых параметров. При этом он исходил из естественного предположения, что в биологическом опыте, устанавливающем силу лекарства, можно измерить две величины: дозу (концентрацию вещества) и активность (физиологическую реакцию). При этом учитывалось, что взаимодействие фармакологического агента с рецептором зависит от вероятности достижения молекулой лекарства рецепторного места и от скорости реакции (характеристика биопроцесса).

Существуют также вычислительные методы изучения зависимости между химической и физиологической активностью Фри-Уилсона, Топлиса, Дарваша и кибернетические методы, разрабатываемые С. А. Гиллером, Л. А. Пирюзяном, В. Е. Голендером, А. Б. Розенблитом и др.

С помощью этих методов можно синтезировать отдельные лекарства, обладающие высокой фармакологической активностью. Например, некоторые производные бензонафтиридинов, проявляющих психотропные свойства, производные нафтохинона с противомалярийным действием, 1,3-диоксанов с противоэпилептическим действием и карбоминов с антимитотической (противоопухолевой) активностью [2, 135].

Таким образом, описанные выше математические методы конструирования лекарств имеют еще много недостатков. Наиболее перспективна, по-видимому, математизация логико-структурного подхода к проблеме выявления связи фармакологической активности веществ с их строением с учетом данных квантово-химических расчетов и современных физических методов анализа.

Предстоит исследовать метаболические превращения в организме и применение моделей взаимодействия лекарства с биологическим рацематом для направленного поиска высокоэффективных фармакологически активных веществ.

### 3.2. Фармакологические свойства *l*-эфедрина

*l*-Эфедрин имеет двоякую направленность: во-первых, действуя пресинаптически на варикозные утолщения, он способствует освобождению медиатора (норадреналина); во-вторых, оказывает более слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы.

По основным эффектам *l*-эфедрин аналогичен адреналину. Он стимулирует деятельность сердца, повышает артериальное давление, вызывает бронхолитический эффект, подавляет перистальтику

кишечника, расширяет зрачок (не влияя на аккомодацию и внутриглазное давление), повышает тонус скелетных мышц, вызывает гипергликемию.

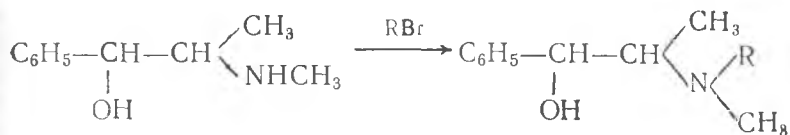
От адреналина *l*-эфедрин отличается постепенно развивающимся и более длительным (по влиянию на артериальное давление в 7—10 раз) действием. По активности *l*-эфедрин значительно уступает адреналину (для одинакового по величине прессорного эффекта доза *l*-эфедрина должна быть в 50—100 раз больше, чем доза адреналина). У *l*-эфедрина сильнее выражено стимулирующее влияние на центральную нервную систему. В этом отношении он превосходит адреналин, но уступает фенамину. В медицинской практике *l*-эфедрин используется в виде 5 % водного раствора его хлоргидрата [3].

*l*-Эфедрин отличается эффективностью при приеме внутрь. Он устойчив к моноаминоксидазе, в печени частично дезаминируется (за счет других ферментов). Значительная часть *l*-эфедрина (примерно 40 %) выделяется почками в неизменном виде. Применяют *l*-эфедрин чаще всего в качестве бронхолитика, иногда для повышения артериального давления. *l*-Эфедрин эффективен при насморке (местное сужение сосудов уменьшает секрецию слизистой оболочки полости носа). Он может быть назначен при атриовенткулярном блоке, в офтальмологии — для расширения зрачка. Стимулирующее влияние *l*-эфедрина на центральную нервную систему иногда используется при нарколепсии. Синтетический препарат представляет собой рацемат, уступающий по активности *l*-эфедрину [2—4, 151].

### 3.3. Синтез биологически активных N- и O-производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина

Одно из перспективных направлений создания ценных фармакологически активных препаратов — модифицирование природных биологически активных веществ (БАВ). Практика показывает, что порой лишь незначительное изменение структуры БАВ может привести к интересным в плане биологической активности результатам.

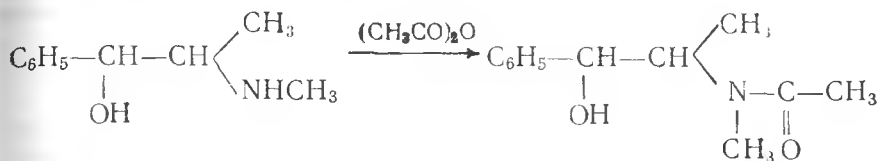
*l*-Эфедрин и его стереоизомеры, молекулы которых имеют по крайней мере три реакционных фрагмента (вторичная амино-, гидроксигруппы и фенильная группа), с давних времен привлекают внимание специалистов в области органической химии, что обусловлено их широкими синтетическими возможностями. Так, алкилированием *l*-эфедрина Ф. Р. Кюртисом [152] получены оптически активные третичные амины (метил-, этил-, *n*-пропил-, изопропил-, бутилэфедрин).



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9.$

Установлено, что синтезированные соединения можно применять при лечении астмы вследствие меньшего, чем *l*-эфедрин, воздействия на нервную систему.

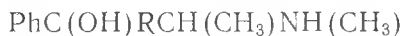
Ацетилирование *l*-эфедрина осуществляется с выходом 96—97 % при взаимодействии уксусного ангидрида и *l*-эфедрина в соотношениях 4:1 [153, 154] по схеме



Большое число работ посвящено изучению соотношения между фармакологическим действием, химическим строением и конфигурацией оптических изомеров эфедрина и их производных. Отмечают, что эфедрин воздействует исключительно на кровеносные сосуды, а не на сердце. Сильнее всего действует левый изомер, правый в 4—5 раз слабее, а рацемический вдвое слабее левого [155, 156]. Исследована фармакологическая активность метил-норэфедрина, *n*-метоксинорэфедрина и других соединений. Установлено, что повышение кровяного давления, вызываемое норэфедрином, уменьшается при введении в эфедрин алкильных и алкоксильных групп и усиливается при введении гидроксильных групп [157].

В работе [158] приводятся результаты сравнительного изучения адреналина, дезоксиэфедрина, норэфедрина и целого ряда рацемических аминов на токсичность и фармакологическую активность.

Описано химическое строение и влияние на артериальное давление производных эфедрина с третичной спиртовой группой в молекуле. Прессорная активность соединений общей формулы



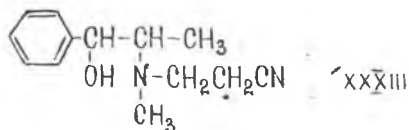
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7$

снижается при переходе от  $\text{R} = \text{H}$  к более тяжелым радикалам. Отмечено, что метилзамещенные активнее этилзамещенных [159].



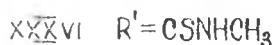
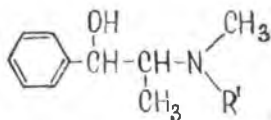
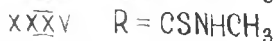
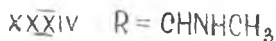
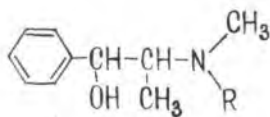
Авторами [160, 161] синтезированы аналоги эфедрина и адреналина с морфолиновым ядром и некоторые их эфиры. Для получения соединений, у которых местное анестетическое действие комбинируется с вазоконстрикторным, осуществлена конденсация морфолина с фенацилбромидом, фенэтилбромидом, альфа-бромпропиофеноном и рядом других веществ.

*l*-Эфедрин и *d*-псевдоэфедрин при взаимодействии с альдегидами и кетонами дают производные, применяющиеся при лечении ринита. Антибактериальные средства получены из эфедрина и сульфатиазола растворением в кипящей воде. При охлаждении образуется эфедрониум-сульфатиазол [163]. Хлоргидрат *l*-эфедрина при взаимодействии с 36 % формалином в 84 % муравьиной кислоте превращается в хлоргидрат *dl*-метилэфедрина, обладающий противоастматическим действием [164]. Предложен способ получения *N*-(β-цианэтил)-эфедрина (XXXIII), основанный на конденсации *l*-эфедрина с акрилонитрилом [165]:



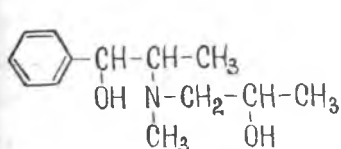
Цэфедрин (XXXIII) является антидепрессантом, близким к трициклическим антидепрессантам. Тимолептическое действие у цэфедрина сочетается со стимулирующим эффектом. В настоящее время цэфедрин успешно применяется в медицинской практике.

Осуществлена также конденсация *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина с акриламидом [166], метиловыми эфирами изоциановой и изотиоциановой кислот. Получены ранее не описанные в литературе *N*-(*N'*-метилкарбамоил)-эфедрин (XXXIV) (выход 98 %), *N*-(*N'*-метилтиокарбамоил)-эфедрин (XXXV) (выход 97 %) и *N*-(*N'*-метилтиокарбамоил)-псевдоэфедрин (XXXVI) (выход 83 %) [167]:

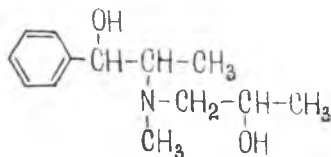


Конденсацией *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина с оксидом пропилена выделены соответствующие аминокспирты (XXXVII и XXXVIII)

и проведен анализ ПМР-спектров аминоспиртов [40]. Известно [168], что многие аминоспирты на основе алкалоидов обладают направленным физиологическим действием. Например, N-(β-оксиэтил)-цитизин и N-(β-оксипропил)-цитизин менее токсичны, чем цитизин, и обладают кратковременным действием. Кроме того, изучение конформационных состояний сходных классов соединений позволяет выяснить зависимость биологической активности от структуры субстратов:

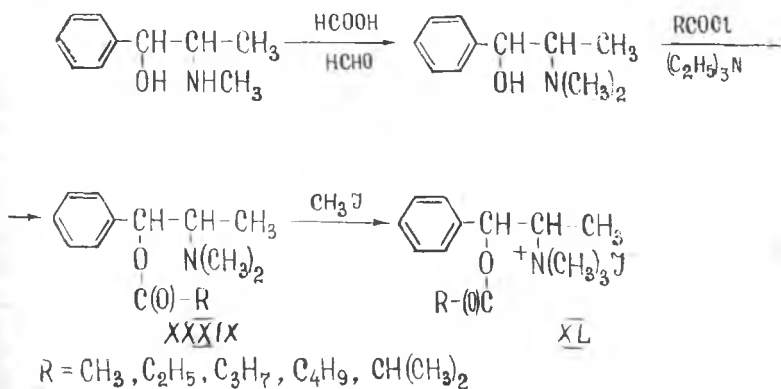


XXVII



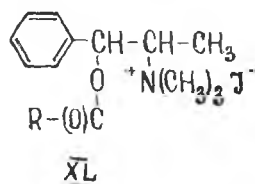
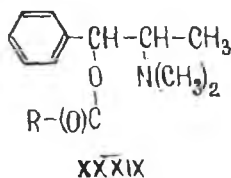
XXVIII

Авторами [169] среди большой группы изученных сложных эфиров N-метилэфедрина и N-метилпсевдоэфедрина обнаружен широкий спектр свойств эффективных ингибиторов специфического субстрата ацетилхолинэстеразы. Установлено, что только среди производных псевдоэфедрина удлинение ацильного радикала приводит к значительному возрастанию эффективности по отношению к бутирилхолинэстеразе. Изменение свойств изученных соединений авторы объясняют различиями в стереоструктуре диастереомерных аналогов *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина. Синтез сложных эфиров *l*-N-метилэфедрина и *d*-N-метилпсевдоэфедрина осуществляется по следующей схеме:



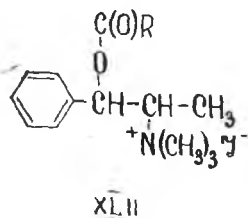
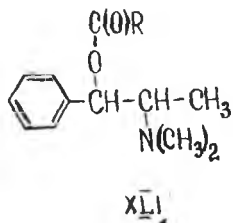
В целях устранения возможности образования амидов кислот на первой стадии осуществляют метилирование указанных алкало-

Таблица 13. Физико-химические константы и выходы сложных эфиров *l*-N-метилэфедрина (XXXIX) и соответствующих иодметилатов (XL)



XXXIX				XL		
R	$R_f$	Выход, %	Брутто-формула	Т. пл., °C	Выход, %	Брутто-формула
CH <sub>3</sub>	0,82	75	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	240—241	79	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> NJ
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,84	70	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N	159—160	75	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> NJ
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,87	74	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	154—155	80	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> NJ
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,89	78	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N	166—167	77	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> NJ
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,88	76	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	152—153	82	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> NJ

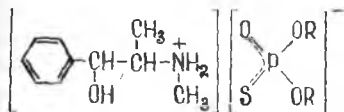
Таблица 14. Сложные эфиры *d*-N-метилпсевдоэфедрина (XLI) и их иодметилаты (XLII)



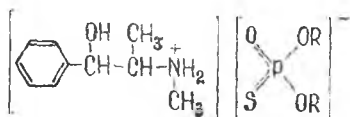
XLI					XLII		
R	$[\alpha]_D^{20}$ , гр.	$R_f$	Выход, %	Брутто-формула	Т. пл., °C	Выход, %	Брутто-формула
CH <sub>3</sub>	128,45	0,85	74	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	137—138	72	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> NJ
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	114,86	0,84	70	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N	120—121	68	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> NJ
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	90,90	0,82	80	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	104—105	70	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> NJ
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	79,04	0,81	81	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N	110—112	74	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> NJ
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	126,23	0,87	85	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	117—118	77	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> NJ

идов смесью муравьиной кислоты и формалина. Последующим ацилированием N-метильных производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина с хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии триэтиламина выделяют соответствующие сложные эфиры. Последующим взаимодействием с иодистым метилом эти соединения превращены в иодметилаты. Физико-химические константы синтезированных соединений приведены в табл. 13, 14.

Таблица 15. Физико-химические константы и выходы *l*-эфедриний и *d*-псевдоэфедриний 0, 0-диалкилтиофосфатов



XLIII

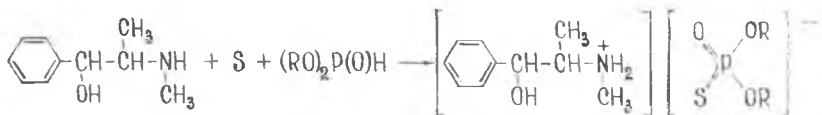


XLIV

XLIII			XLIV		
R	Выход, %	Т. пл., °C	R	Выход, %	Т. пл., °C
CH <sub>3</sub>	91	105	CH <sub>3</sub>	90	149
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	96	85	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	92	85
<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	97	145	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	91	61

*l*-Эфедрин и *d*-псевдоэфедрин содержат в своей структуре вторичную аминогруппу, и вследствие этого они способны к образованию солей с минеральными и органическими кислотами. Взаимодействием *l*-эфедрина с этилмеркуритиосалициловой кислотой получена соответствующая соль с т. пл. 140—142 °C [170]. Харцогом [171] выделена соль *l*-эфедрина с 6-бром-изовалериановой кислотой. Указанное соединение действует и как валериановая кислота, и как *l*-эфедрин, но при этом степень влияния на кровяное давление снижается. С фосфорглюконовой кислотой эфедрин образует соль ди-(эфедрин)-6-фосфоглюконат [172]. Запатентован способ получения эфедрингексилсульфата, применяемого при лечении бронхиальной астмы и обладающего сладким вкусом.

Для изыскания новых биологически активных производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина нами синтезированы 0, 0-диалкилтиофосфаты указанных алкалоидов по следующей схеме:



Установлено, что реакция *l*-эфедрина (*d*-псевдоэфедрина) с диалкилфосфористыми кислотами в присутствии серы имеет общий характер и легко осуществляется в бензоле при небольшом нагревании в соотношении 1:1:1. Полученные соли представляют собой бесцветные игольчатые кристаллы, хорошо растворимые в воде,

Таблица 16. Данные ИК- и ПМР-спектров *l*-эфедриний 0, 0-диалкилтиофосфатов (XLIII, XLIV)

ИК-спектр		ПМР-спектр	
Группа	$\nu$ , см <sup>-1</sup>	Группа	$\delta$ , м. д.
ОН	3200—3400	C—CH <sub>3</sub>	1,0—1,1
P—O—C	970—1020	N—CH <sub>3</sub>	2,7—2,8
Ar	1770—1610	N—H	3,2—3,3
		O—CH <sub>3</sub>	3,4—3,6
		Ar—H	7,2—7,3

спирте и других растворителях. Состав и строение синтезированных соединений подтверждаются данными рентгеноструктурного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии и элементного анализа (табл. 15 и 16).

Строение синтезированных веществ подтверждено рентгеноструктурным исследованием на примере *l*-эфедриний 0,0-диэтилтиофосфата. Строение катиона и аниона в структуре *l*-эфедриний

0,0-диэтилфосфата представлено на рис. 16. Установлено, что длины связей и валентные углы (табл. 17, 18) в катионе близки к найденным в солях эфедрина ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ON}^+\text{Cl}^-$  (XLV) [46],  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ON}^+\text{X}^- \times \text{H}_2\text{PO}_4$  (XLVI) [43] и  $(\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ON}^+)_2 \cdot \text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (XLVII) [47]. Следует отметить, что атомы O1 N1 выходят из плоскости бензольного кольца на 0,25 и — 1,29 Å соответственно (в XLV на 0,42 и — 1,38 Å). Определяющие конформацию молекулы *l*-эфедрина и его производных торсионные углы (см. рис. 16) составляют:  $\tau$  (C6C1C7O1) = —12,2 (4),  $\omega$  (O1 C7 C8 N1) = —71,0 (4),  $\psi$  (C10N1C8C7) = —176,0 (6) и  $\chi$  (H01C7C8) = 83 (4)° (табл. 17).

Характерно, что гидроксильная группа расположена ближе к плоскости бензольного кольца, чем в XLVI, где  $\tau$  = —21°. Конформация относительно связей C7—C8 (*гош*) и C8—1 (*транс*) аналогична найденной в XLV ( $\omega$  = —70,  $\chi$  = —170°), что, видимо, объясняется влиянием противоиона аниона с гидроксильной группой катиона на водородную связь O1—H...O2 (*x, y, z*) (расстояние 0...0

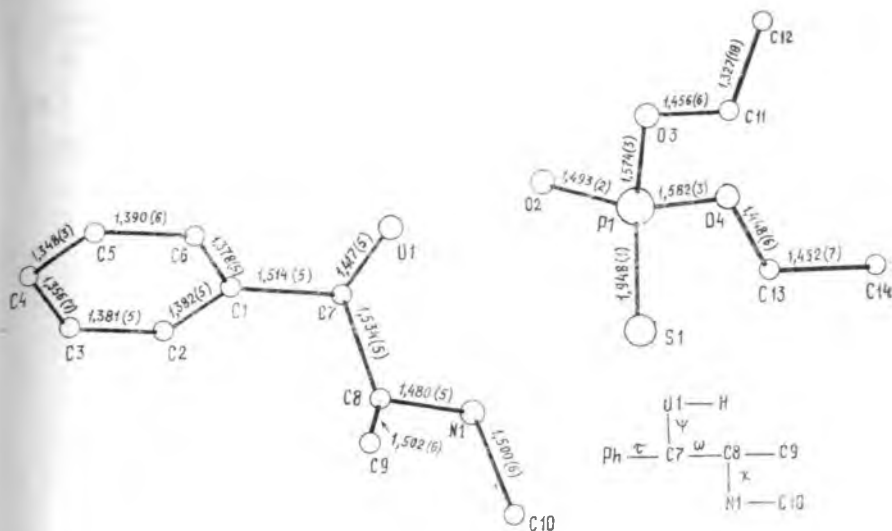


Рис. 16. Строение катиона и аниона *l*-эфедриний 0,0-диэтилтиофосфата

2,71Å, угол O—H...O (179,0°)). Между катионом и анионом имеется также водородная связь N1—H...O2 (1—*x*, 0,5+*y*, —*z*) (расстояние N...O2,75Å, угол N—H...O 162,2°). Существованием межмолекулярных водородных связей в кристалле можно объяснить образование циклических ассоциатов из 2 катионов и 2 анионов, чередующихся в цикле.

Атом фосфора в анионе *l*-эфедриний 0,0-диэтилтиофосфата имеет искаженную тетраэдрическую координацию. Наблюдаемые длины связей C—C этоксигруппы заметно укорочены относительно обычного значения (1,53—1,55Å) для одинарной связи  $C_{sp^1}-C_{sp^1}$ , что, очевидно, связано с большими тепловыми колебаниями атомов, C11, C12, C13 и C14 концевых линейных групп [174]. Структура *l*-эфедриний 0,0-диэтилтиофосфата расшифрована прямым методом, причем система координат выбрана в соответствии с известной абсолютной конформацией [46]. Атомы водорода в катионе выявлены в разностном синтезе и включены в уточнение в изотропном приближении. Окончательные факторы расходимости  $R=0,039$  и  $R_w=0,047$ . Выбранные для исследования кристаллы *l*-эфедриний 0,0-диэтилтиофосфата были моноклинными:  $a=9,427$  (3),  $b=7,553$  (1),  $c=12,953$  (3)Å,  $\beta=92,28$  (2)°,  $V=921,6$ Å<sup>3</sup>,  $M=322$ ,  $d_{\text{выч}}=1,16$  г/

Таблица 17. Значения валентных углов  $\omega$  (гр.)  
*l*-эфедриний 0, 0-диэтилтиофосфата

Угол	$\omega$	Угол	$\omega$
Анион		Катон	
SIP102	117,0(1)	C8111C10	116,4(4)
SIP103	112,6(1)	C2C1C6	118,5(4)
SIP104	112,2(1)	C2C1C7	120,0(3)
O2P103	105,1(2)	C6C1C7	121,5(4)
O2P104	108,7(2)	C1C2C3	119,0(5)
O3P104	99,6(2)	C2C3C4	122,0(6)
P103C11	120,7(3)	C3C4C5	119,4(5)
P104C13	124,2(3)	C4C5C6	120,2(5)
O3C11C12	114,3(6)	C1C6C5	120,9(5)
O4C13C14	109,9(5)	C1C7C1	108,8(3)
		O1C7C8	110,7(3)
		C1C7C8	110,9(3)
		N1C8C7	109,6(3)
		N1C8C9	111,0(4)
		C7C8C9	113,4(4)

/см<sup>3</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NOP, пр. гр. P<sub>21</sub>. В расчетах использовано 1271 независимое отражение с  $1 \geq 3\sigma$ . Все расчеты выполнены на ЭВМ РДР-11/23 PLUS по программе SDR — PLUS [175]. Координаты атомов приведены в табл. 18.

### Методики получения

1. *l*-N-( $\beta$ -цианэтил)-эфедрин [165]. Смесь 165,23 кг (1 моль) *l*-эфедрина (132 °С/3 мм), 54 г (1,1 моль) свежеперегнанного акрилонитрила и 0,2 г (0,001 моль) гидрохлорида *l*-эфедрина (в качестве катализатора) при перемешивании нагревают при 115—120 °С в течение часа. Затем к охлажденному продукту реакции добавляют 200—300 мл сухого эфира, при этом выпадают кристаллы, которые отсасывают, промывают холодным эфиром и получают 211,9 г (98 % от теоретического) продукта. Т. пл. 59 °С,  $R=0,8$  (элюент — эфир, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> — II степени активности).

В ИК-спектрах имеются характеристические полосы поглощения C—O- и C $\equiv$ N-связей, равные 1010 и 2240 см<sup>-1</sup> соответственно.

2. Гидрохлорид *l*-N-( $\beta$ -цианэтил)-эфедрин [165]. Получают нейтрализацией спиртового раствора основания раствором хлористого водорода в виде белого порошка с т. пл. 188 °С с количественным выходом.

3. *l*-N-( $\beta$ -амидоэтил)-эфедрин [166]. 1 г *l*-эфедрина (0,006 моль) растворяют в 20 мл дистиллированной воды и при перемешивании

Таблица 18. Значения координат атомов *l*-эфедриний 0,0-диэтилтиофосфата

Атом	x	y	z	Атом	x	y	z
Анион				Катион			
S1	2840(1)	0	12001(1)	O1	2599(9)	-1679(5)	9140(2)
P1	1304(1)	-1697(2)	11771(8)	1	1996(3)	2028(5)	9785(3)
O2	750(3)	-1938(5)	10682(2)	C1	2863(4)	-661(6)	7416(3)
O3	1713(4)	-3612(5)	12159(2)	C2	2453(5)	337(7)	6565(4)
O4	10(3)	-1316(6)	12480(2)	C3	3057(6)	-17(9)	5625(3)
C11	2390(9)	-338(1)	13176(5)	C4	3998(5)	-134(1)	5514(4)
C12	208(1)	-542(1)	13612(6)	C5	4407(5)	-2327(8)	6348(4)
C13	-491(6)	438(8)	12728(5)	C6	3834(5)	-2008(7)	7294(3)
C14	-729(8)	56(1)	13827(5)	C7	2253(4)	-267(6)	8455(3)
H11.1	350	-382	1314	C8	2826(4)	1493(6)	8891(3)
H11.2	211	-281	1367	C9	4387(5)	1449(9)	9174(4)
H12.1	248	-561	1436	C10	2357(5)	3792(7)	10259(4)
H12.2	229	-649	1317	HO1	212(4)	175(7)	953(2)
H12.3	91	-548	1370	H1	121(3)	214(5)	957(2)
H13.1	31	136	1255	H2	208(3)	208(3)	1029(2)
H13.2	-139	78	1231	H2	279(4)	137(6)	666(2)
H14.1	-106	176	1406	H3	279(4)	50(3)	519(3)
H14.3	-149	-40	1403	H5	519(4)	-335(7)	630(3)
				H6	394(4)	-280(6)	780(3)
				H7	113(4)	-4(6)	838(3)
				H8	252(3)	214(4)	844(2)
				H9.1	497(4)	115(7)	858(3)
				H9.2	448(4)	97(7)	974(3)
				H9.3	479(5)	264(7)	938(3)
				H1071	231(4)	456(6)	972(3)
				H10.2	331(6)	37(1)	1056(4)
				H10.3	128(7)	39(1)	1078(5)

прибавляют 0,5 г (0,007 моль) акриламида. Смесь нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 4—5 ч. После охлаждения продукт экстрагируют из абсолютного эфира. Выход 1,27 г (91 %). Т. пл. 51—53 °С,  $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ , хлоргидрат имеет т. пл. 109 °С. Аналогичным способом получают *d*-N-(β-амидоэтил)-псевдоэфедрин с т. пл. 65—66 °С и выходом 76 %. Т. пл. хлоргидрата 188—189 °С.

4. *l*-N-(N'-метилкарбамоил)-эфедрин [167]. К раствору 3 г (0,018 моль) *l*-эфедрина в 30 мл абсолютного эфира прибавляют при охлаждении и перемешивании небольшими порциями раствор 1,04 г (0,018 моль) метилизоцианата в 15 мл эфира. Смесь оставляют на 12 ч. Эфир сливают, остаток сушат в вакууме. Густой бесцвет-



ный остаток кристаллизуется при стоянии в течение нескольких дней. Выход 3,98 г (98,7 %), т. пл. 77—78 °С,  $R_f=0,92$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$  (спиртовый раствор).

5. *l*-N-(N'-метилтиокарбамоил)-эфедрин [167]. К раствору 10 г (0,612 моль) *l*-эфедрина в 50 мл абсолютного бензола прибавляют при перемешивании и охлаждении раствор 4,5 г (0,612 моль) метилизоцианата в 20 мл бензола. Выпавший осадок отсасывают. Выход 14 г (97,2 %). После перекристаллизации из метанола имеет т. пл. 215—216 °С,  $R_f=0,81$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -42,3^\circ$  (спиртовый раствор).

6. *d*-N-(N'-метилтиокарбамоил)-псевдоэфедрин [167]. Получают аналогичным способом с выходом 83,3 %. Т. пл. 133—134 °С,  $R_f=0,76$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +8,28^\circ$ .

### 3.4. Оксазафосфоланы — производные эфедрина и их синтетические аналоги

Химия фосфорсодержащих производных алкалоидов интенсивно развивается в последние 10—15 лет. Оптиически активные фосфорорганические соединения — объекты для стереохимических исследований, они используются и в тонком органическом синтезе, и при получении биологически активных препаратов [179].

Особый интерес в этом ряду представляют 1,3,2-оксазафосфоланы, синтезированные на основе эфедрина, и их синтетические аналоги. Изучение данных соединений обусловлено прежде всего существенной ролью циклических фосфатов во многих биохимических процессах. Значительное искажение геометрии фосфорного тетраэдра в пятичленных структурах и вызванные этим изменения в характере внутримолекулярных электронных взаимодействий предопределяют известную специфичность реакционной способности таких молекул.

Отдельные аспекты полученных результатов приведены в литературе [179—181]. Некоторые фосфорсодержащие соединения рассматриваемого типа включены в обзор [182], в котором освещены химические и биохимические работы, связанные с разработкой инсектицидов на их основе. Обсуждается влияние заместителей и стереохимии на биологическую активность, механизм действия и метаболизм циклических фосфамидов.

В данном разделе предпринята попытка систематизации и обобщения основных данных о получении, строении, реакционной способности 1,3,2-оксазафосфоланов на основе эфедрина и их синтетических аналогов и применения их в качестве биологически активных веществ.

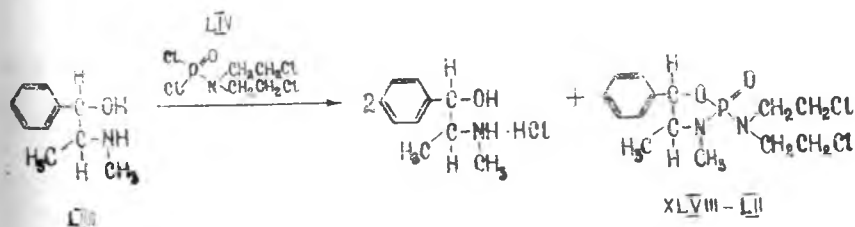
### 3.4.1. Синтез, строение и реакционная способность 1,3,2-оксазафосфоланов, производных эфедриновых алкалоидов

Единственная работа обзорного характера, опубликованная в 1982 г., в которой обсуждаются синтетические аспекты фосфорсодержащих циклических молекул, охватывает результаты исследований 60-х годов и касается различных типов фосфорных гетероциклов [180]. В [183] сообщается о получении фосфорорганических соединений при взаимодействии с оптически активными *d*- и *l*-псевдоэфедринами а также при взаимодействии с *d*- и *l*-эфедринами.

Исходя из оптических антиподов веществ, имеющих два асимметрических атома углерода, удалось получить новый тип оптически активных соединений фосфора — циклические фосфамидные эфиры, содержащие при атоме фосфора азотно-ипритный остаток (XLVIII—LII), в которых фосфор является третьим асимметрическим атомом. В силу этого полученные вещества должны существовать в виде четырех рацематов, четырех диастереомеров и их оптических антиподов.

Исследование стереохимии циклических фосфамидов представляет интерес в связи с успешным применением веществ подобного типа для лечения некоторых форм онкологических заболеваний [183, 184], особенно если учесть различную физиологическую активность левых и правых форм асимметрических фосфорорганических соединений [182].

Все теоретически ожидаемые пространственные изомеры фосфамидных эфиров в случае 3,4 — диметил-5-фенил-2-*N'*-бис-(β-хлорэтил)-амин-2,1,3-фосфоксазолидина (XLVIII—LIII) получены взаимодействием *N*-бис-(β-хлорэтил)-дихлорфосфоксамида (LIV) [185] с оптически активными *d*- и *l*-псевдоэфедринами, *d*- и *l*-эфедринами (LIII). При этом каждый из четырех изомеров эфедрина давал по два диастереоизомерных соединения (XLVIII—LI), отличающихся по форме кристаллов, температуре плавления, углам вращения, плоскости поляризации, но имеющих один и тот же состав и равную молекулярную массу (табл. 19) [183]:

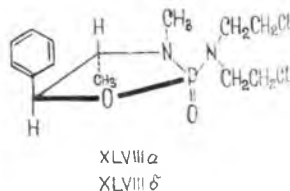
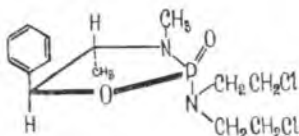
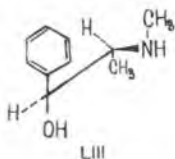


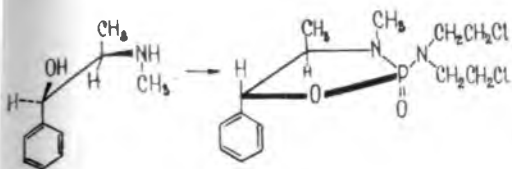
Т а б л и ц а 19. Физико-химические константы 1,3,2-оксазафосфанов производных эфедриновых алкалоидов

Исходное вещество	Полученный продукт	Т. пл., °С	$[\alpha]_D^{26}$ , гр. (С, спирт)	Примечание	Лит. источник
<i>d</i> -Псевдоэфедрин	XLVIII	107,5—108,0	+247,296		[183]
<i>l</i> -Псевдоэфедрин	XLIXa	107,0—108,0	—241,342		
	XLIXб	106,0—107,0	—326,304		[183]
<i>dl</i> -Псевдоэфедрин	Рацемат	129,0—130,0	—		
	То же	116,0—117,0	—	Соответствует антиподу XLVIIIa и XLIXa XLVIIIб и XLIXб	[183]
<i>d</i> -Эфедрин	Ia	136,5—137,5	+1971,1036		
	Lб	67,5—69,0	+1228,937		[183]
<i>l</i> -Эфедрин	LIa	137,0—137,5	—1903,1021		
	LIб	67,0—68,0	—1201,1088		[183]
<i>dl</i> -Эфедрин	Рацемат	108,0—109,5	—	Ia и LIa	
	То же	126,0—127,0	—	Lб и LIб	[183]
<i>d</i> -Эфедрин	LIИa	100,0	+40,5,1		[186]
<i>l</i> -Эфедрин	LIIб	80,5	—95,3,41		[186]

Температура плавления рацематов из *d*- и *l*-эфедринов и степень их растворимости в эфире являются средними величинами между соответственно температурой плавления и степенью растворимости исходных антиподов. Те же рацематы получены при взаимодействии рацемических *d*- и *l*-псевдоэфедрина (LII) с (LIV).

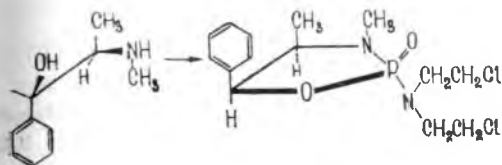
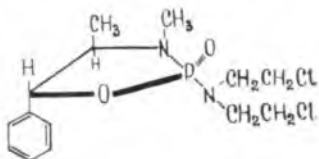
Очевидно, что выделенные в каждой реакции диастереомеры отличаются различным расположением относительно плоскости гетероцикла заместителей при атоме фосфора — кислорода и азотонипритного остатка, находящихся в *цис*- и *транс*-положениях к заместителям при атомах углерода — фенильному кольцу и метильной группе (схема 1):





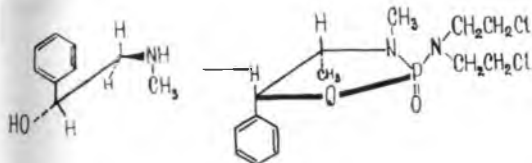
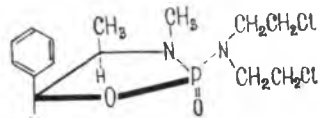
XIX a

XIX b



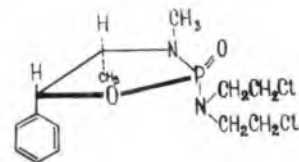
L a

L b

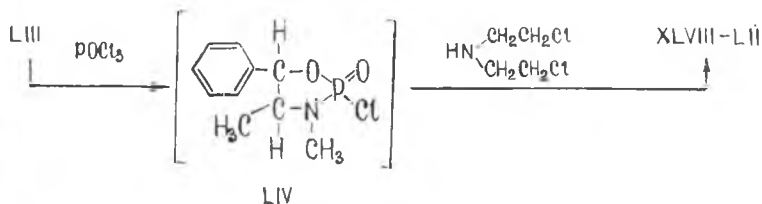


LI a

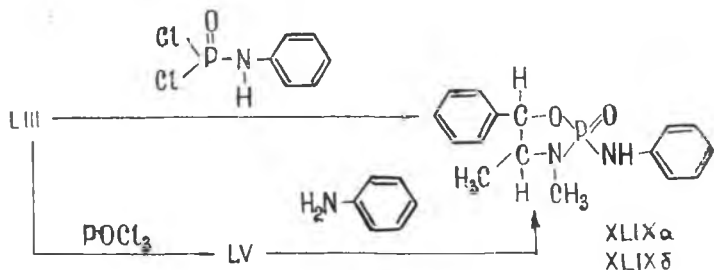
LI b



Предпринята попытка подойти к синтезу соединений (XLVIII—LI) через промежуточное образование 2-хлорфосфоксазомедина (LIV):

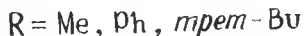
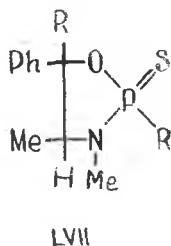
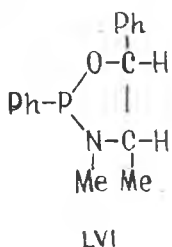


Из *d*-псевдоэфедрина и  $\text{POCl}_3$  с последующим обменом на остаток *N*-бис-(β-хлорэтил) амина выделен только один изомер (XXб) 3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-*N'*-бис-(β-хлорэтил)-амин-2,1,3-фосфоксазолидина [182, 183]. Эта специфичность в направлении реакции подтверждается при получении изомера аналогов описанного выше продукта (La и Lб) обоими методами:



Молекулярные массы, определенные для XLVIIIa и XLVIIIb, LVa и LVб, указывают на мономерную структуру этих веществ с пятичленным циклом 2,1,3-фосфоксазоидина и исключают возможность для них димерных структур с десятичленным циклом или линейных полимеров [187].

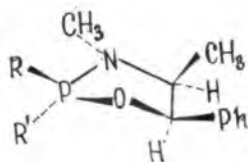
В [188] предложен синтез 2-орган-1,3,2-оксазафосфолидинов. Например, взаимодействие *d*-эфедрина с PhP(NEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> при 100–110 °C в атмосфере N<sub>2</sub> приводит к (LVI) с выходом 70 %:



Описан асимметрический синтез (2S, 4S, 5R)-2,3,4-диметил-5-фенил-оксазафосфолидинов (LVII) из *l*-эфедрина [186].

Хотя реакции *l*-эфедрина (2-S)-метиламино-1 (R)-фенил-пропан-1-ол) с POCl<sub>2</sub> (R = Cl, алкил, арил, алкокси, арилокси) могут в принципе привести к образованию пары эимерных 1,3,2-оксазафосфоланов, но большинство сообщений описывает только один продукт высокостереоселективных реакций [189, 190].

В бензоле в присутствии Et<sub>3</sub>N при комнатной температуре *l*-эфедрин с POCl<sub>3</sub>; MePOCl<sub>2</sub> и PhPOCl<sub>2</sub> дает изомерные пары 1,3,2-оксазафосфоланов с последующим превращением в метокси-, фенокси-производные [182] (табл. 20):

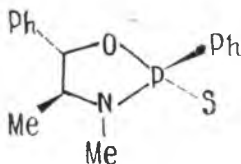


LVIII-LXII

Таблица 20. Физико-химические константы  
1, 3, 2-оксазафосфоланов производных *l*-эфедрина

Соединение	R	R <sup>1</sup>	Выход, %	Т. пл., °C	$[\alpha]_D^{20}$ , гр.	Лит. источник
LVIIIa	Cl	O	65	88—89	—64	
LVIIIb	O	Cl	6	111—113	—26	[182]
LIXa	CH <sub>3</sub>	O	9	83—84	—81	
LIXb	O	CH <sub>3</sub>	12	119—120	—65	[182]
LXa	Ph	O	33	134—136	—54	
LXb	O	Ph	28	159—162	—40	[183]
LXIa	OCH <sub>3</sub>	O	91	—	—110	
LXIb	O	OCH <sub>3</sub>	85	—	—37	[191]
LXIIa	OPh	O	83	97—98	—102	
LXIIb	O	OPh	91	131	—34	[191]

1,3,2-Тиазофосфолидин-2-оны (LXIII) получают конденсацией PhP (S)Cl<sub>2</sub> с *d*-псевдоэфедрином в присутствии Et<sub>3</sub>N [192]:



LXIII

### 3.4.2. Строение и стереохимия реакций

Стереохимия реакций превращения 2-замещенных 1,3,2-оксазафосфолидин-2-онов (X=O) и 2-тионов (X=S), получаемых из *l*-эфедрина, изучена в [193, 194]. Предполагают, что такие системы конфигурационно устойчивы, и реакции экзоциклического превращения пятичленного кольца, содержащего атом фосфора, протекают с сохранением конфигурации из-за преимущественного аксиаль-

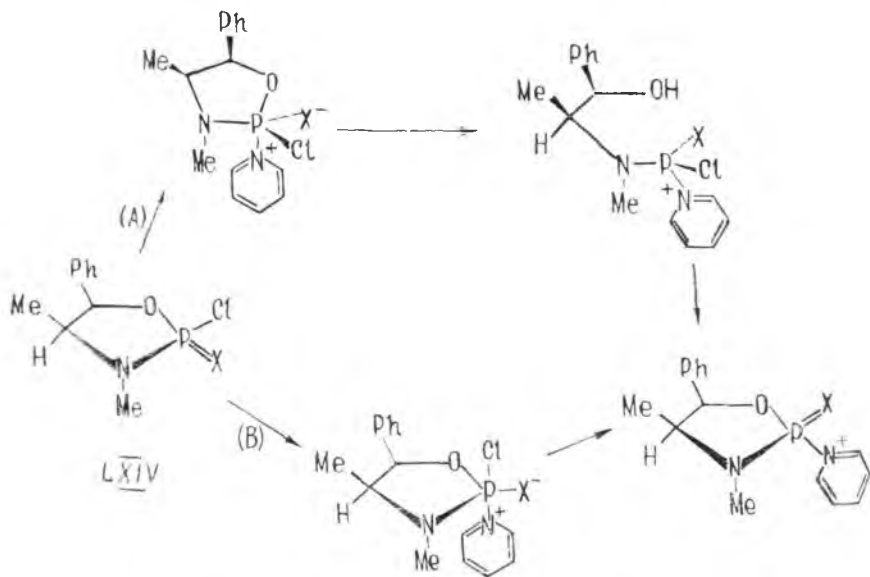
но-экваториального положения кольца в пентакоординационном промежуточном состоянии.

*Цис*-2-хлор-3-, 4-диметил-5-фенил-1, 3, 2-оксазафосфолидин-2-он (LXIV) нестереоспецифично реагирует с *О*-этил-тиофосфатом. Эта реакция была использована в синтезе ( $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ) тиопирофосфатов, стереохимически изученных методом ЯМР-спектроскопии [195, 196].

Установлено, что соединение (LXIV) эпимеризуется при нуклеофильном катализе в реакции экзоциклического перемещения с последующей инверсией конфигурации [197].

Соединение (LXIV) получают, как и большинство диастереоизомеров, в реакции *l*-эфедрина с  $\text{POCl}_3$  в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  и выделяют перекристаллизацией [198]. Предполагают, что пиридин, должен действовать в качестве нуклеофила, поскольку другие нуклеофильные частицы отсутствуют [198].

Механизм эпимеризации должен быть многоступенчатым, рассматривают два принципиально возможных пути реакции по схеме 2:

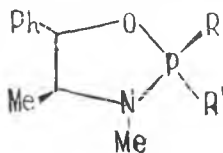


Считают, что при этом происходят два альтернативных процесса: (А)-нестереоспецифическая реакция, включающая раскрытие цикла по Р—О-связи и последующую циклизацию, сопровождающуюся элиминированием после присоединения нуклеофила [199] и (В) — бимолекулярное нуклеофильное замещение [200].

Способ, включающий диэкваториальное положение пятичленного кольца, должен быть необычайно сложным из-за предполагаемого увеличения напряжения в фосфолане. Однако энергетика перемещения кольца из аксиально-экваториального положения до диэкваториального комплексируется относительными апикофильностями заместителей [201].

Методом лазерного фотолиза и импульсивного радиоллиза изучены спектры поглощения и кинетика гибели промежуточных продуктов из *l*-эфедрина в водных растворах [202].

Т а б л и ц а 21. Параметры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  для 1,3,2-оксазафосфоланов



Соединение	R	R <sup>1</sup>	Me	H-4	H-5	Лит. источник
LXVa	Cl	O	2,85	3,84	5,84	[182]
LXVб	O	Cl	2,67	3,70	5,54	
LXVIa	CH <sub>3</sub>	O	2,78	3,69	5,74	
LXVIб	O	CH <sub>3</sub>	2,67	3,55	5,43	[182]
LXVIIa	P	O	2,74	3,83	5,95	
LXVIIб	O	P	2,58	3,76	5,62	
LXVIIIa	S	P	2,48	3,53	5,04	[192]
LXVIIIб	P	S	2,53	3,29	4,89	
LXIXa	O	P	2,52	3,55	5,16	
LXIXб	P	O	2,67	3,50	4,90	[192]

Протолизные константы ( $pK_a$ ) и константы распределения ( $\log P$ ) в системе гептан —  $\text{H}_2\text{O}$  производных эфедрина позволяют оценить влияние различных структурных элементов на основные гидрофобные свойства молекул [203].

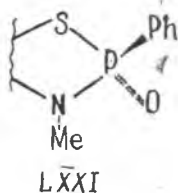
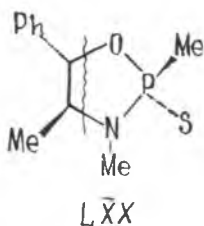
Метод ЯМР-спектроскопии высокого разрешения  $^{13}\text{C}$  использован для идентификации и дифференцирования диастереомеров с различными заместителями у вицинального хирального центра. Для ряда производных эфедрина установлены предпочтительные конформации при *гош*-O- и N'-замещении [204].

Методом  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  ЯМР определены спектральные параметры 1,3,2-оксазафосфоланов (табл. 21) [192].



Измерен фотоэлектронный спектр (ФЭС) эфедрина и его производных [205]. Пять полос в ФЭС эфедрина отнесены к ионизации неподеленной пары атома N (8, 77 эВ), орбиталей  $\pi_2$  и  $\pi_3$  неподеленной пары атома O (10, 116 эВ), верхняя  $\sigma$ -орбиталь (11,26 эВ). Взаимодействие через пространство между неподеленными парами и  $\pi$ -электронной системой фенильного кольца пренебрежимо мало. Данные по электронному строению сопоставлены с биологической активностью.

Методом ЯМР изучена стереохимия перегруппировки под действием *трет*-BuMgBr в присутствии MgBr. Конфигурация атома фосфора при этом остается неизменной. Перегруппировка (LXX) протекает строго селективно, давая (LXXI) [192]:



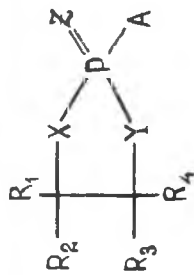
### 3.4.3. Реакционная способность

Реакционная способность 1,3,2-оксазафосфоланов на основе эфедрина определяется в первую очередь наличием оксазафосфоланового кольца. Неподеленная пара фосфора в пятичленных циклах обладает *p*-характером, уменьшенным по сравнению с шестичленным и ациклическим соединениями близкой структуры [206], и поэтому менее активна по отношению к электрофильным реагентам. Последнее обуславливает определенную специфику реакционной способности этих соединений.

Характерной особенностью циклических амидоэфиров кислот фосфора является легкость расщепления фосфамидных связей в условиях щелочного гидролиза и алкоголиза. Так, гидролиз 2,3-дифенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфоланов (ХЛВ), катализируемый основаниями, ведет к преимущественному разрыву эндоциклической P—N-связи [192].

Катализируемый основаниями алкоголиз циклических фосфорных производных на основе *l*-эфедрина (LXXII) — (LXXVIII) полностью протекает с разрывом P—N-связи [192] (табл. 22). В то же время ациклические амидоэфиры фосфорных кислот гидролизуются в щелочных растворах исключительно с выделением спирта [208]. Полагают [193], что это различие связано с изменением ха-

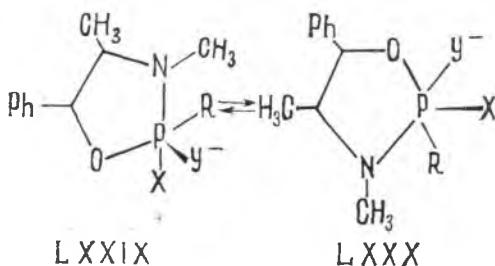
Таблица 22. Разрыв связей при гидролизе и алкоголизе некоторых 1,3,2-оксазафосфанов



Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Y	X	Z	A	Условные реакции	α, %	β, %	Лит. источник
LXXII	H	H	H	H	NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub> O; 0,01—0,5 M NaOH	O	100(P—N)	[207]
LXXIII	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	O	CH <sub>3</sub>	RONa или HCl в ROH	O	100(P—N)	[182]
LXXIV	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	Se	CH <sub>3</sub>	ROH	O	100(P—N)	[194]
LXXV	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	S	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	NaOH в CH <sub>3</sub> OH	O	100(P—N)	[194]
LXXVI	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	S	CH <sub>3</sub>	NaOR в ROH	—	100(P—N)	[194]
LXXVII	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NCH <sub>3</sub>	S	S	CH <sub>3</sub>	NaOR в ROH	—	100(P—N)	[192]
LXXVIII	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NCH <sub>3</sub>	S	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NaOR в ROH	—	100(P—N)	[192]

рактера Р—N-связи при включении ее в жесткий пятичленный цикл. В ациклических амидофосфатах аминогруппа может «выб. рать» конформацию, в которой осуществляется максимальное пе. рекрывание орбитали неподеленной пары электронов атома азота с *d*-орбиталями фосфора, что ведет к усилению фосфамидной связи и к снижению электрофильности фосфора и основности азота. При введении Р—N-связи в пятичленный цикл перекрывание ослабляется, и, как следствие, растут основность азота, электрофильность фосфора и лабильность фосфамидной связи.

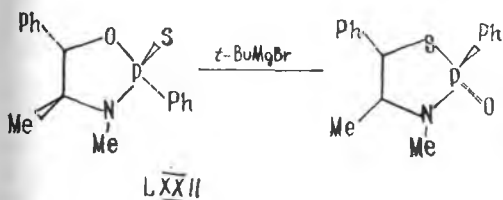
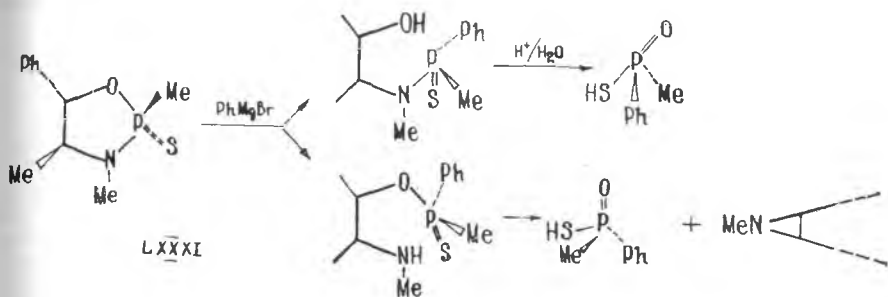
Однако взаимодействие алкил (арил) фосфонатных и тиофосфонатных производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина (LXXII), (LXXIII), (LXXV), (LXXVI) с литий- и магнийорганическими соединениями протекает с разрывом и Р—О-, и Р—N-связей, причем соотношение продуктов реакции зависит как от природы нуклеофила, так и от пространственной структуры цикла [193, 194, 209, 210]. Отличие от реакции с кислородцентрированными нуклеофилами связано с различными барьерами перехода интермедиатов (LXXIX) в (LXXX):



При  $X=OR$  псевдовращение  $(LXXIX) \rightleftharpoons (LXXX)$  затруднено вследствие того, что апиофильность алкоксизаместителей немного больше, чем у метильной или фенильной группы, в таких фосфоранах осуществляется  $\alpha$ -отход аминогруппы. Апиофильности групп  $X$  ( $X$  — алкил, арил) и экваториального заместителя  $R$  близки, и с эндоциклическим разрывом связи Р—N конкурируют псевдовращение и последующий гидролиз Р—О-связи. Кроме того, в ряде случаев атака нуклеофила  $X$  может осуществляться примерно с одинаковой степенью легкости с тыла Р—О- и Р—N-групп. На величину энергии взаимного перехода интермедиатов оказывают влияние природа и пространственное расположение заместителей в цикле. Иными словами, имеется тонкий баланс всех факторов, определяющих характер разрыва и стереохимию реакции замещения металлоганическими нуклеофилами [210]. Например, взаимодействие различных изомеров 2-метил-1,3,2-оксазафосфолидин-2-тионов с

$\text{PhMgBr}$  приводит к получению соединений с конкурирующими  $\text{P}-\text{N}$ - и  $\text{P}-\text{O}$ -связями [210].

Реакция (LXXXII) с  $\text{BuNgBr}$  ведет к разрыву исходной  $\text{C}-\text{O}$ -связи, которая следует за перециклизацией, после селективного алкилирования атома серы [192]:



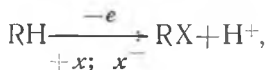
## ЭЛЕКТРОХИМИЯ *l*-ЭФЕДРИНА, *d*-ПСЕВДОЭФЕДРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

### 4.1. Электрохимические реакции с участием природных соединений

Реакции электрохимического окисления и восстановления природных соединений, в частности алкалоидов, изучены сравнительно мало. В связи с этим рассмотрим общепринятые механизмы окисления и восстановления таких модельных соединений, как фуран, пиррол, пиразин и др., чьи молекулы являются структурными фрагментами многих природных соединений.

#### 4.1.1. Анодные реакции

Из анодных реакций особенно большое внимание уделяется реакциям электрохимического замещения и присоединения, в результате которых в молекулу исходного соединения удается ввести функциональную группу:

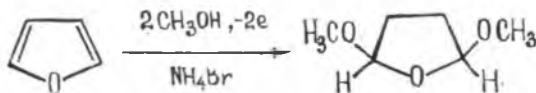


где  $\text{X} = \text{OH}$ ;  $\text{OCH}_3$ ;  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ;  $\text{OSOC}_2\text{H}_5$  и др.

Эти процессы обычно называют «анодным замещением». В тех случаях, когда функциональная группа внедряется в состав молекулы субстрата по месту двойной ( $-\text{C}=\text{C}-$ )-связи, следует употреблять термин «реакция присоединения».

Успехи в области анодных реакций замещения и присоединения и современные представления об их механизме освещены в ряде монографий [211—213] и обзоров [214—216]. Примером реакции анодного замещения могут служить процессы электрохимического алкоксилрования органических соединений, протекающие обычно в среде соответствующего спирта.

Первые работы в этой области проведены с участием гетероциклических соединений фуранового ряда. Электрохимический способ алкоксилрования фуранов открыт в 1952 г. Клаусон-Косом [217]. Электролизу подвергался спиртовой раствор бромистого аммония в присутствии фурана при температуре  $t = -20^\circ\text{C}$  по следующей схеме:

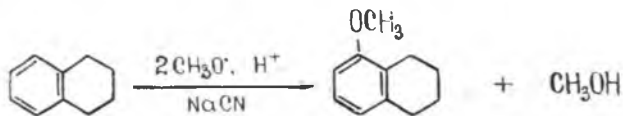


Выход по току 2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана составляет 86 %. Основной недостаток — проведение электросинтеза при низкой температуре. Аналогичным образом осуществлено метоксилирование 2-бром- и 2-иодфуранов; 5-хлор-, 5-бром- и 5-иодфуранов и метилового эфира 5-бромпирослизевой кислоты с образованием 2,2,5-триметокси-2,5-дигидрофуранов. Однако следует отметить, что конечные продукты образуются с невысокими выходами [214—216].

Путем электрохимического метоксилирования синтезированы производные 1,6-диоксапиро-(4,4)-нонена-3. Реакция проводилась в ячейке с угольным анодом и никелевым катодом. При этом наряду с алкоксилрованием происходила и внутримолекулярная циклизация. Реакция внутримолекулярного алкоксилрования наблюдается и при электролизе спиртовых растворов фурфурилзамещенных моно- и бициклических спиранов [218].

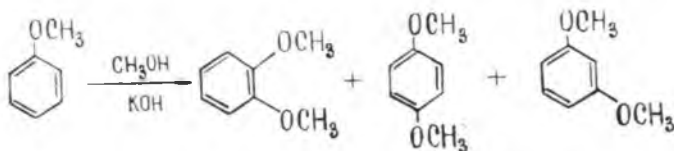
При анодном окислении N-N'-диметиланилина в метанольном растворе гидроксида калия образуется смесь N-метоксиметил-N'-метиланилина и N-N'-бис-(метоксиметил)-анилина в соотношении 6:1 [219].

Паркет и Бургерт исследовали реакцию метоксилирования тетралина в метаноле, содержащем в качестве электролита цианистый натрий [220]. Найдено, что при низких потенциалах платинового анода (0,58 В) продуктом реакции является метокситетралин, образующийся, по их мнению, в результате отщепления протона от субстрата под воздействием метоксильных радикалов:



Авторами [221] электролизом метанольного раствора диметилового эфира резорцина на Pt-аноде синтезировано лекарственное вещество 2,3,3,6-пентаметоксициклогексадиен с выходом по току 61 %.

Электролиз щелочных метанольных растворов анизол приводит к образованию *о*-, *м*-, *п*-диметоксибензолов, которые являются исходным сырьем для получения аналогов природного галлюциногена — поплоцина [222]:

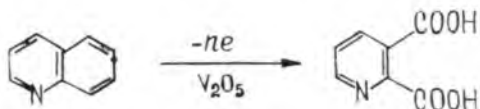


Процессы электрохимического окисления соединений, относящихся к группам пиридина, исследовались главным образом в целях синтеза соответствующих кислот [233]. Практический интерес представляет реакция окисления β-пикolina до никотиновой кислоты, которая, как известно, используется для синтеза витамина РР и лекарственного препарата кордиамина [224]. Возможность получения никотиновой кислоты с очень малым выходом по веществу (15 %) на платиновом аноде из сернокислых растворов метиланабазина показана в работе [225]:



Симоном [226] отмечено, что электроокислением анабазина можно получить никотиновую кислоту с выходом по веществу до 60 %.

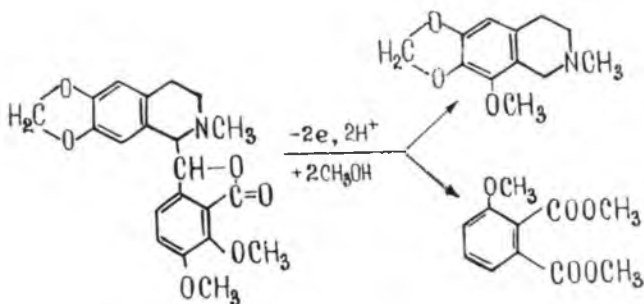
Проведены исследования по электроокислению хинолиновых и изохинолиновых алкалоидов и соответствующих им модельных соединений. Образование хинолиновой кислоты в присутствии ионов ванадия при электроокислении хинолина отмечено в работах [227, 228]:



Окисление хинолина, но уже в целях синтеза никотиновой кислоты рассмотрено Дубановским и Борхи [229]. Ими электрохимическим окислением хинолина получена хинолиновая кислота, а затем декарбоксилированием последней — никотиновая кислота с выходом по веществу 70 %. Определенный интерес представляет изучение совместного анодного окисления хинолина до хинолиновой кислоты и восстановления его на катоде до 1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

Исследовано [230] окисление простейшего изохинолинового алкалоида корипеллина (N-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-7-гидрооксизохинолин) на платине в электролизере с диафрагмой в 0,1 M  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$  при комнатной температуре и  $\varphi_a = 0,3$  В. В качестве основного продукта образуется NN'-диметил-6, 6-диметокси- 7,7-дигидрокси-1,1,2,2,3,3,4,4-октагидро-8,8-дизохинолин с ВВ — 55 % и ВТ — 60 %.

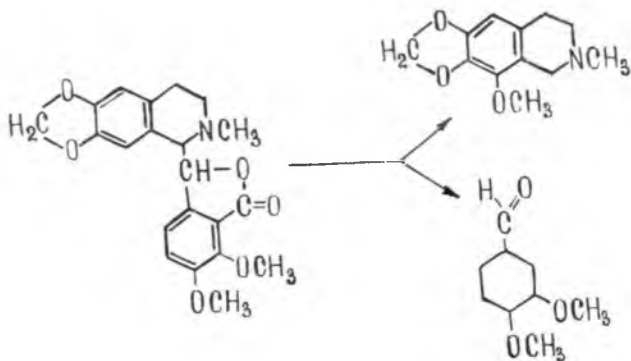
Авторами [231, 232] проведено метоксилирование наркотина и тебаина. При электролизе наркотина в метанольном растворе  $\text{H}_2\text{SO}_4$  на графитовых анодах получены 1-метоксикотарнин и  $\alpha$ -метилловый эфир опиановой кислоты. Выход по току 1-метоксикотарнина составляет 67,4 %, а  $\alpha$ -метилового эфира опиановой кислоты — 61,4 %. Схему процесса можно представить следующим образом:



При электролизе метанольного раствора тебаина основным продуктом является 7,8-диметокситебаин, выход по веществу которого составляет 70 %. Причем отмечено, что введение в структуру тебаина двух метоксильных групп снижает его токсичность в 6 раз [233].

При электролизе наркотина на графитовом аноде в сернокислом водном растворе (рН 5÷6) в ячейке с керамической диафрагмой при  $t = 85\text{—}90^\circ\text{C}$  образуется опиановая кислота и котарнин. Выход по веществу при этом составляет 85—95 % [234]:

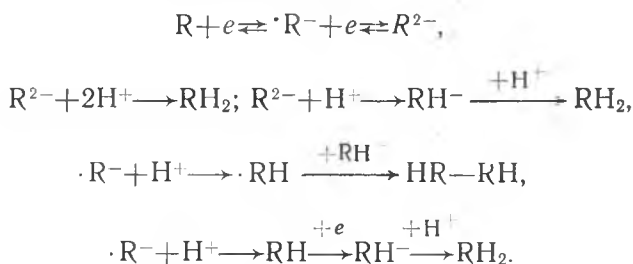




Анодное окисление папаверина на вращающемся Pt-аноде в хлористом метиле на фоне  $\text{NaClO}_4$  и  $\text{NaOH}$  дает две анодные диффузионные необратимые волны, а при препаративном окислении в метаноле получается 12,12-{бис-2,3,9,10-тетраметоксииндоло (2,1-а)}-изохинолин [235].

#### 4.1.2. Катодные реакции

Насыщенные углеводороды в катодных реакциях не активны, ненасыщенные (за исключением соединений, содержащих изолированные олефиновые связи или бензольные кольца) способны к электрохимическому восстановлению. На основании данных по изучению большого числа углеводородов авторами [238, 239] предлагается следующая схема катодных реакций:

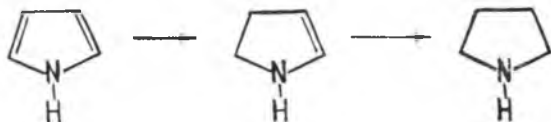


Первая стадия обычно обратима, при более отрицательных потенциалах может происходить присоединение второго электрона. Дальнейшие превращения анион-радикала и дианиона определяются концентрацией протонов и структурой реагирующего вещества.

Простейшие гетероциклические соединения, содержащие атом азота, — пиррол и пиридин — полярографически восстанавливаются

только в виде солей. Процесс восстановления солей пиридина начинается с перехода одного электрона. При этом происходит образование свободного радикала, имеющего хиноидную структуру. Эти радикалы частично димеризуются, частично подвергаются дальнейшему восстановлению. Процесс электровосстановления протекает ступенчато, поэтому препаративный электролиз этих соединений лучше проводить при контролируемом потенциале.

Первой ступенью восстановления пиррола является образование пирролина, который восстанавливается до пирролидина [213]:

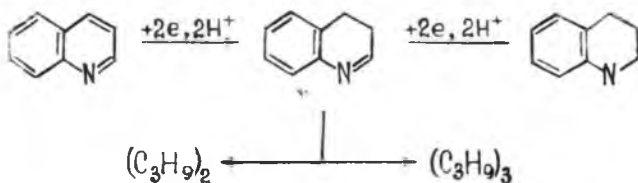


Введение различных заместителей  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7$  и других не оказывает существенного влияния на характер электродного процесса.

Подобно пирролу, восстанавливаются некоторые конденсированные системы, содержащие ядро пиррола. Например, индол в спиртовом растворе на свинцовом катоде образует индолин, а тетрагидрокарбазол восстанавливается до гексагидрокарбазола [213].

Выход по веществу пиперидина при электролизе 10 % раствора пиридина в 5 % серной кислоте достигает 90 % [240]. В таких же условиях восстанавливаются и другие производные пиридина, например алкил- и ацетилпиридины.

При электровосстановлении хинолина гидрированию подвергается ядро, содержащее атом азота [241]. Продуктом первой ступени восстановления является дигидрохинолин, который из-за высокой реакционной способности либо подвергается дальнейшему восстановлению в тетрагидрохинолин, либо образует ди- и тримерные продукты по схеме



Авторами [242] в качестве основного продукта получен тетрагидрохинолин высокого качества с выходом около 75 %. Восстановление хинольдина (2-метилхинолина) в кислой [243] и щелочной средах [244] протекает так же, как и хинолина.

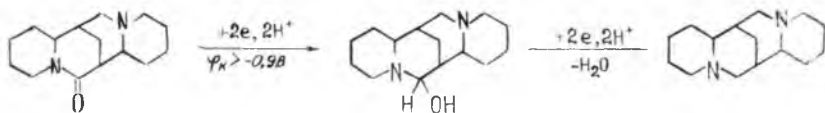
Аналогичным образом восстанавливаются и другие производные хинолина: 8-метилхинолин [245], 8-гидроксихинолин [246], 9-хинолинкарбоновая кислота [247], 7-хинолинкарбоновая кислота [248].

При электролизе 9-амидоакридина и некоторых его производных в ДМФА восстановлению подвергается иминная группа гетероцикла [249], а сам акридин может быть восстановлен до 9,10-дигидроакридина [250]. Установлено, что на ртутном электроде хинолиновые алкалоиды (хинин и цинхинин) при  $i=10^{-2}$  А/см<sup>2</sup> понижают перенапряжение на электроде, а при более высоких плотностях тока повышают, тогда как изохинолиновые алкалоиды (морфин, наркотин) не снижают его при низких плотностях тока.

С. Г. Майрановский с сотр. [251] исследовал полярографическое поведение анабазина в широком интервале различных буферных растворов и установил наличие 3 волн восстановления, являющихся соответственно адсорбционной основной волной обратимого разряда (псевдовосстановления) и каталитической волной водорода.

В [252] изучено полярографическое поведение никотинамида и N-метилникотинамида. Выявлено, что процесс характеризуется двухстадийным одноэлектронным восстановлением. После присоединения одного электрона и протонирования возможна димеризация образующегося свободного радикала, в результате которой получают 6,6-производные. Адсорбция на ртути исходных веществ и продуктов восстановления незначительна.

Исследование электрохимического восстановления афиллина и афиллидина показало, что основными продуктами являются пахикарпин и 10-дигидроксипахикарпин [253]:



Алкалоид котарнин может быть восстановлен до гидроксикотарпина на платиновом катоде в 20 % растворе H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [254].

Изучено полярографическое поведение алкалоидов *Peganum Harmala* хиназолиновых (пеганин, дезоксипеганин, вазицинон, пеганол) и индольных (гармин, гармалин). Установлено, что при восстановлении дигидропроизводных алкалоидов полярографическому восстановлению подвергается карбонильная группа и продуктом реакции становится соответствующий карбонил, а в молекуле гармалина восстанавливается С=С двойная связь и продуктом восстановления является дигидрогармин. При восстановлении гиппе-

астрина, унгери́на и унсе́вина (алкалоиды *Ungernia*) образуются соответствующие тетрагидропроизводные [255, 256].

Многие алкалоиды при полярографировании их растворов вызывают каталитические выделения водорода. Полярографическое изучение алкалоидов *Ungernia Victoris* в водно-спиртовой среде в присутствии тетраалкиламмониевых солей и оснований выявило, что все они образуют каталитические волны водорода и могут быть использованы для аналитических целей [256]. Алкалоиды вазицинон, дезоксивазицинон, гармин и нарведин кроме каталитических проявляют четкие диффузионные волны [255]. Исследованы каталитические волны и адсорбция на ртутном электроде пахикарпина и лупинина [258]. Каталитическую волну водорода в растворах лупинина удастся наблюдать только на фоне боратных буферных растворов в интервале pH от 7,5 до 10.

Бокрисом с сотр. [259] проанализировано влияние цинхонина, морфина и наркотина на скорость выделения водорода на ртути, свинце, вольфраме и платинированной платине в водных растворах соляной кислоты.

Исследовано полярографическое поведение папаверина на фоне  $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$  в водно-спиртовом растворе. В водном растворе фиксируется волна с максимумом ( $E_{1/2} = 1,92$  В н. к. э.), причем ее предельный ток сначала растет линейно с увеличением концентрации, затем замедляется и стремится к новому значению [260].

#### 4.2. Электрохимическое окисление *l*-эфедрина, *d*-псевдоэфедрина и их производных

В целях изучения возможности электрохимической экстракции алкалоидов *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина из растительного сырья, а также кинетики электроокисления и электровосстановления, подбора материалов электродов для электроэкстракции проводились исследования электрохимического поведения промышленно доступных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина путем электрохимических измерений. Для этого использовали платиновый и графитовый электроды в кислых, нейтральных и щелочных растворах и в универсальном растворе Бриттона — Робинсона с различными значениями pH.

##### 4.2.1. Вольтамперометрия эфедрина на платиновом и графитовом электродах

Вольт-амперные кривые, снятые на Pt-графитовом электродах в 0,1 н. растворах NaOH,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , свидетельствуют об отсутствии электрохимического восстановления *l*-эфедрина и *d*-псевдо-

эфедрина. Введение в фоновый раствор алкалоидов в концентрации  $10^{-4}$  и  $10^{-2}$  М вызывает поляризацию во всей исследованной области потенциалов, прямо пропорциональную концентрации вводимых веществ. Однако не исключается возможность восстановления алкалоидов и атомарным водородом. Отсутствие электрохимической активности в катодной области потенциалов на ртутном электроде отмечается также в работе [262].

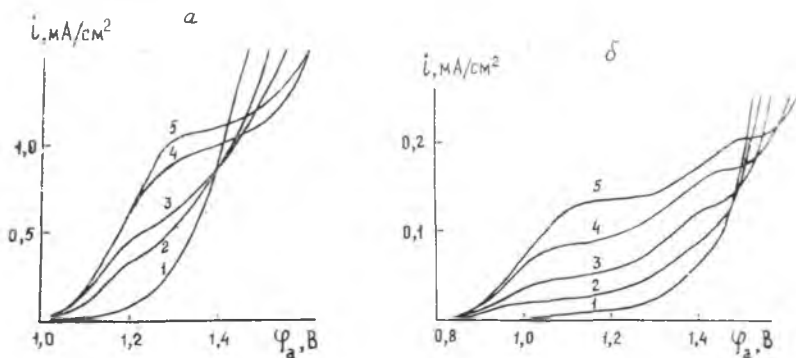


Рис. 17. Вольтамперограмма окисления эфедрина на вращающемся дисковом платиновом (а) и графитовом (б) электродах ( $m=500$  об/мин) в 0,1 н. NaOH ( $t=25^\circ\text{C}$ ). Концентрация эфедрина, М: 1—0; 2— $5\cdot 10^{-4}$ ; 3— $1\cdot 10^{-3}$ ; 4— $2\cdot 10^{-3}$ ; 5— $5\cdot 10^{-3}$

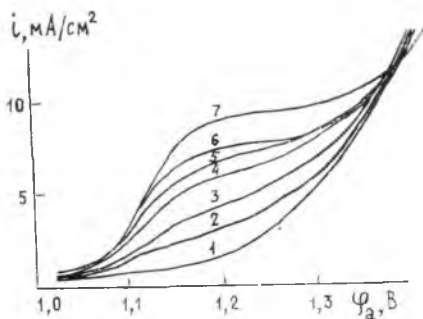
Кривые окисления алкалоидов на графитовом и Pt-электродах в кислых, нейтральных и щелочных средах имеют вид отчетливо выраженных максимумов тока, наибольшее значение которого наблюдается в щелочной среде (рис. 17, а, б). При этом на Pt-электроде образуется одна (рис. 17, а), а на графитовом — две волны (рис. 17, б). На Pt-электроде потенциал полуволны ( $E_{1/2}$ ) окисления алкалоидов при концентрации субстрата ниже  $5\cdot 10^{-4}$  М равен 1,13 В, а с увеличением концентрации  $E_{1/2}$  смещается в положительную сторону (рис. 17, а). Высота волны прямо пропорциональна объемной концентрации алкалоидов до концентрации алкалоида, равной  $2\cdot 10^{-3}$  М. При дальнейшем повышении концентрации субстрата наблюдается задержка тока, природа которой, вероятно, связана с замедленностью отвода продуктов реакции от поверхности электрода. Аналогичная задержка может быть обусловлена перестройкой оксидной пленки поверхности платинового электрода. Во многих работах, посвященных изучению окисления на платине спиртов, альдегидов [263—266], карбоновых кислот [267—269], фенола [270] и других веществ, наблюдается торможение при одних и тех же значениях потенциалов (0,2—0,4, 0,8—1,1 и 1,4 В). Так, в

[271] на основе анализа данных потенциостатических кривых окисления органических веществ ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ ,  $\text{HCOOH}$  и т. д.) сделан вывод о том, что торможение процесса происходит вследствие изменения состояния поверхности электрода при адсорбции кислорода. Смещение кривой окисления фона в положительную сторону, свидетельствующее об ингибировании процесса, по-видимому, вызвано адсорбцией субстрата и продуктов реакции при всех этих потенциалах; подобное торможение выделения кислорода также объясняется адсорбцией органических веществ на окисленной платине [268, 269, 272, 273].

Ингибирование процесса разряда фона в присутствии жирных кислот и спиртов [270, 272], дифениламина и каприловой кислоты [270, 272] подтверждено данными емкостных и поляризационных кривых.

М. Я. Фиошин с сотр. [276—278] доказали адсорбцию органических соединений на электродах при высоких анодных потенциалах на примере диеновых углеводородов алифатического ряда.

Рис. 18. Вольтамперограмма окисления эфедрина ( $1 \cdot 10^{-3}$  М) на вращающемся дисковом платиновом электроде, об/мин: 2 — 100; 3 — 200; 4 — 500; 5 — 700; 6 — 900; 7 — 3000; 1 — фоновая кривая



Большинство исследований по изучению торможения процесса окисления растворителя на фоне серной кислоты на электродах платиновой группы в присутствии ингибиторов органического и неорганического характера описано Ю. М. Тюриным с сотр. [279—281]. Авторами [273, 282] показаны степени заполнения платинового электрода кислородом при высоких анодных потенциалах в присутствии органических веществ из-за конкурентной адсорбции.

Зависимость высоты волны окисления при концентрации эфедрина меньше  $1 \cdot 10^{-3}$  М от скорости вращения электрода при малых оборотах линейна. Форма зависимости при высоких скоростях вращения характерна для смешанного диффузионно-кинетического контроля (рис. 18). Порядок реакции окисления эфедрина, рассчитанный по [283] для области потенциалов 1,0—1,25 В и concentra-

ции эфедрина ниже  $5 \cdot 10^{-3}$  М при допущении преобладания диффузионного контроля в этих условиях, равен 0,32. Дробный порядок реакции, сохраняющийся в значительном интервале концентраций реагирующего вещества, характерен для гетерогенно-каталитических процессов, протекающих на неоднородной поверхности в области средних заполнений. Эти данные в определенной степени подтверждают адсорбцию реагирующей частицы на поверхности Pt-электрода.

Значительное влияние на скорость процесса окисления оказывает изменение температуры. Величина температурного коэффициента составляет 1,79 %.

На графитовом электроде на вольт-амперных кривых, снятых в кислых, щелочных и нейтральных средах, наблюдается две волны (рис. 17, б), наиболее четко различаемые в щелочной среде.  $E_{1/2}$  первой волны окисления *l*-эфедрина равен 1,08 В при концентрациях алкалоида ниже  $1 \cdot 10^{-3}$  М, а с усилением концентрации смещается в положительную сторону. Волна необратима, ее высота уменьшается во времени. Наклон волны с ростом концентрации *l*-эфедрина увеличивается. Для второй волны  $E_{1/2}$  равен 1,27 В при концентрации  $6 \cdot 10^{-4}$  М и 1,30 В при концентрации  $1 \cdot 10^{-2}$  М. Вторая волна также необратима. Зависимость высоты волны от  $\lg C$  линейна до концентрации  $2 \cdot 10^{-3}$  М для второй волны и до  $10^{-2}$  М для первой волны, при дальнейшем повышении концентрации волна уменьшается. Зависимости высот волн окисления от скорости вращения электрода при высоких скоростях вращения характерны для смешанного диффузионно-кинетического контроля при концентрациях *l*-эфедрина меньше  $1 \cdot 10^{-3}$  М. С ростом концентрации выше  $2 \cdot 10^{-2}$  М потенциал полуволны смещается в положительную сторону, и при этом происходит слияние обеих волн.

Изменение температуры также оказывает значительное влияние на скорость процесса окисления алкалоидов. Величина температурного коэффициента составляет 2,01 % в области первой волны и 2,21 % — в области второй волны.

В зависимости от pH раствора алкалоиды, содержащие гидроксигруппы, могут существовать в растворах в виде нейтральной молекулы или заряженных частиц. Зависимость потенциала полуволны окисления *l*-эфедрина от pH раствора изучена в универсальном буферном растворе Бриттона — Робинсона. Из рис. 19 видно, что с возрастанием pH среды величина  $E_{1/2}$  смещается в катодную область потенциалов. Эта зависимость в диапазоне значений pH от 6 до 9 имеет линейный характер с наклоном 50 и 90 мВ/pH для платины и графита соответственно. Известно [305], что при наличии необратимых стадий вид зависимости  $E_{1/2}$  от pH определяется последовательностью стадий и их кинетическими характери-

стиками. Так, если замедлена только электродная реакция, то в случае, предшествующем протонизации,  $E_{1/2}$  зависит от pH; это указывает на потенциалопределяющую роль депротонизации субстрата с образованием промежуточного катион-радикала, который на аноде окисляется легче.

Обработка вольт-амперных кривых окисления *l*-эфедрина во всех изученных растворах с различными значениями pH показывает линейную зависимость между током пика и квадратным корнем из скорости развертки потенциала, что характерно для диффузионных процессов (рис. 20). Однако подобная зависимость может наблю-

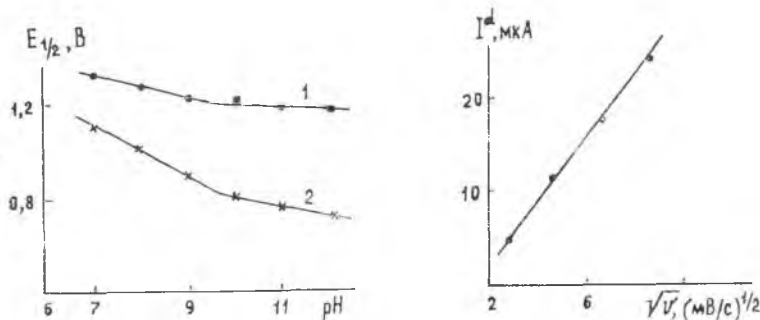


Рис. 19. Зависимость  $E_{1/2}$  окисления эфедрина ( $1 \cdot 10^{-3}$  М) от pH универсального буферного раствора. Скорость развертки потенциала 40 мВ/с: 1 — на платине; 2 — на графите

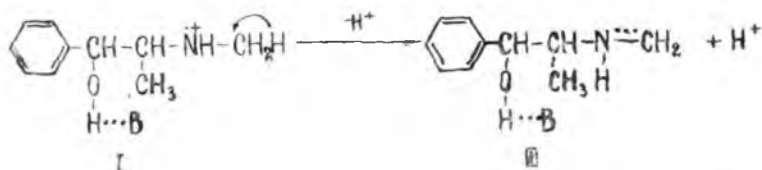
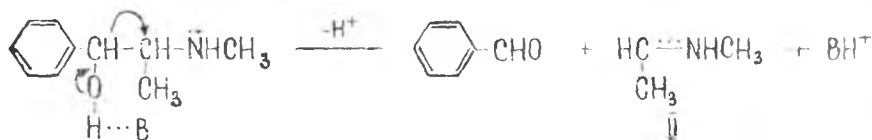
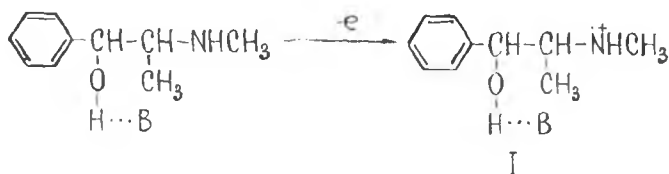
Рис. 20. Зависимость  $I_{пр}$  тока окисления эфедрина ( $1 \cdot 10^{-3}$  М) от скорости развертки потенциала на платиновом электроде ( $m=500$  об/мин) в 0,1 н. NaOH ( $t=25^\circ\text{C}$ )

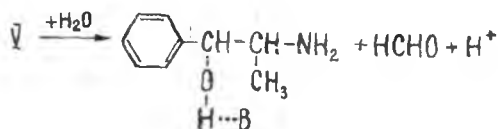
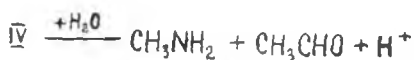
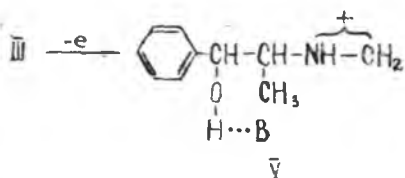
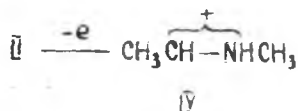
даться и при замедленном переносе заряда или десорбции первичного продукта окисления [284, 285]. Рассчитанные из этих зависимостей значения  $(\partial \lg i / \partial \lg v)_{ст}$  находятся в интервале от 0,4 до 0,50 на графите и от 0,75 до 0,80 — на платине. Первый случай характерен для процессов со смешанным контролем, т. е. для реакций, скорость которых лимитируется диффузией и замедленным разрядом, а второй (на платине) соответствует процессам с кинетическим контролем. Из графической зависимости  $E$ ,  $\lg [i/(i_d - i)]$  был определен кажущийся коэффициент переноса  $\beta$ , на платине он составил 0,28, а на графите — 0,25. Эти данные подтверждают приведенные предположения.

Для установления механизма процесса электроокисления *l*-эфедрина проведен препаративный электролиз при контролируемом



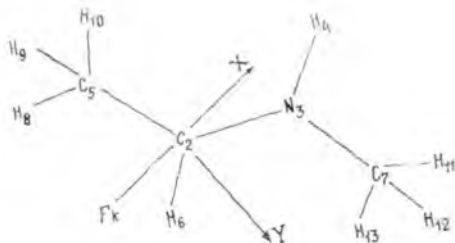
потенциале анода с идентификацией конечных продуктов, а также выполнен квантово-химический расчет молекулы *l*-эфедрина и его катион-радикала по методу МЧПДП/3 с частичной оптимизацией геометрии молекулы алкалоида. Этот анализ позволил уточнить пространственную структуру и получить информацию о распределении реакционных центров в ней. Квантово-химическими методами определены электронные структуры наиболее стабильного конформера *l*-эфедрина ( $\Delta H_f = 160,82$  кДж/моль) и его катион-радикала (см. рис. 9). Известно [286], что первичный акт реакции окисления — одноэлектронный перенос, приводящий к катион-радикалам. Из данных, представленных в табл. 23, следует, что в катион-радикале *l*-эфедрина в сравнении с молекулой *l*-эфедрина связи  $C_9-C_{13}$  и  $O_{14}-N_{15}$  ослабевают, а связи  $C_9-C_{14}$  и  $C_{13}-N_{22}$  усиливаются. Видно, на первой стадии процесса образования катион-радикала в результате переноса электрона связь  $C_9-C_{13}$  ослабевает, и в дальнейшем возможен ее разрыв. Этому способствует также стремление азота восполнить электронный дефицит за счет *n*-орбитали. Другими словами, становится возможной реализация одного из путей электроокисления *l*-эфедрина по следующей схеме:





Интермедиаты, образовавшиеся в результате разрыва связи  $\text{C}_9-\text{C}_{13}$ , приводят, далее, к бензальдегиду и радикалу, строение которого приведено на рис. 21. В соответствии с данными квантово-

Рис. 21. Выбор осей координат и нумерация атомов в бирадикале (в соответствии с требованиями метода расчета МЧПДП/З)



химических расчетов энергетически более выгодно образование синглетного бирадикала ( $\Delta H_f = 942,949$  кДж/моль),  $\Delta H_f$  триплетного бирадикала составляет 1005,405 кДж/моль. Из приведенных величин  $\Delta H_f$  бирадикала очевидна его малая стабильность. В случае удаления из этой системы электрона происходит ее значитель-

ная стабилизация ( $\Delta H_f = 184,626$  кДж/моль). Из расчетных данных следует, что связь  $N_3-C_7$  становится несколько прочнее, а связь  $C_2-N_3$  значительно ослабевает (табл. 24). Это дает возможность предположить, что в результате элиминирования электрона из молекулы промежуточного амина образуются следующие интермедиаты:



которые, взаимодействуя с  $H^+$  и  $OH^-$  в водной среде, превращаются в ацетальдегид и метиламин.

Таблица 23. Значения порядков связей в молекуле и катион-радикале *l*-эфедрина \*

№ атома	Молекула	Катион-радикал
13(C)—9(C)	0,8608	0,748
9(C)—14(O)	0,998	1,028
14(O)—15(H)	0,883	0,849
13(C)—22(N)	0,959	1,046

\* Эдесь и в табл. 24 приведены значения порядков связей, которые определяют протекание процесса.

Таблица 24. Значения порядков связей в бирадикале амина-интермедиата

№ атома	Бирадикал	Радикал
2(C)—3(N)	1,586	1,173
3(N)—7(C)	0,929	0,969
2(C)—5(H)	0,957	0,962

Как показали результаты идентификации, во всех исследованных средах основными продуктами электроокисления *l*-эфедрина являются бензальдегид (выход 63 %), метиламин (84 %) и ацетальдегид (65 %) с различными выходами в зависимости от условий электролиза. В незначительных количествах наблюдается образование также формальдегида (8 %) и норэфедрина (6 %).

#### 4.3. Электросинтез новых физиологически активных производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина

Электрохимия органических соединений относится к числу интенсивно развивающихся областей науки. Интерес к ней повышается вследствие того, что электрохимия обладает рядом преимуществ перед другими методами синтеза органических веществ. В ряде случаев электрохимические способы модифицирования производных соединений с получением их фармакологически активных производ-

ных оказываются уникальными. Систематическая работа в этом направлении ведется в Институте органического синтеза и углехимии АН КазССР, в котором разрабатывается новое научное направление на стыке электрохимии и химии природных соединений — электрохимическое модифицирование природных соединений.

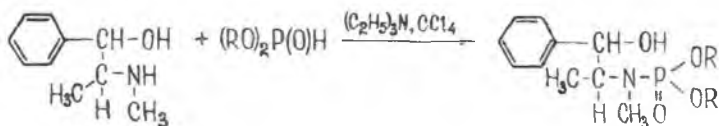
Нами изучена возможность электрохимического внедрения фосфорсодержащих фрагментов в ароматическое кольцо и аминогруппу молекул указанных соединений. Целесообразность этих исследований обусловлена тем, что введение фосфора в состав природных соединений приводит к соединениям с ценными терапевтическими эффектами [287].

Так, фосфорсодержащие производные природных соединений обладают антихолинэстеразной, противоглаукомной, нейротропной и антибактериальной активностью, среди них есть средства для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, стимуляторы обмена веществ и другие лекарственные препараты. Следует отметить, что применяющиеся в медицинской практике фосфорсодержащие лекарственные препараты содержат в своих молекулах четырехкоординированный атом фосфора, имеющий в основном фосфатное строение (фосфаты, пиро-, тιο- и тионофосфаты) [288—291].

#### 4.3.1. Синтез 0,0-диалкил-N-*l*-эфедринил- (*d*-псевдоэфедринил)-фосфатов

0,0-Диалкил-N-эфедринилфосфаты синтезированы классическим методом Тодда — Атертона и электрохимическим методом — окислительным сочетанием *l*-эфедрина (*d*-псевдоэфедрина) и фосфорсодержащих компонентов. В качестве фосфорилирующих агентов использовали диалкилфосфористые кислоты, обладающие, как известно, высокой химической активностью и способностью к широкому спектру химических превращений. Физико-химические константы и выходы синтезированных соединений даны в табл. 25.

Взаимодействие диалкилфосфористых кислот с *l*-эфедрином (*d*-псевдоэфедрином) по Тодду — Атертону протекает в бензоле в присутствии четыреххлористого углерода и триэтиламина:



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$

Установлено, что в отличие от *l*-эфедрина продукт взаимодействия *d*-псевдоэфедрина с диметилфосфористой кислотой — 0,0-диметил-*N*-псевдоэфедринилфосфат при стоянии самопроизвольно

Т а б л и ц а 25. Результаты химического синтеза  
0, 0-диалкил-*N*-*l*-эфедринилфосфатов

Диалкилфосфористая кислота	Продукт	$[\alpha]_D^{20}$ , гр.	$d_{20}^{20}$ , г·см <sup>3</sup>	Выход, %
(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> P(O)H	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>4</sub> P	1,5004	1,1856	68
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> P(O)H	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> P	1,4838	1,0964	73
(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O) <sub>2</sub> P(O)H	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> P	1,4738	1,0818	72
<i>l</i> -(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O) <sub>2</sub> P(O)H	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> P	1,4643	1,0822	71
(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O) <sub>2</sub> P(O)H	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> P	1,4720	1,0702	71

циклизуется, превращаясь в 2-метокси-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфолидин. Строение последнего доказано рентгеноструктурным анализом (см. п. 4.4, рис. 22).

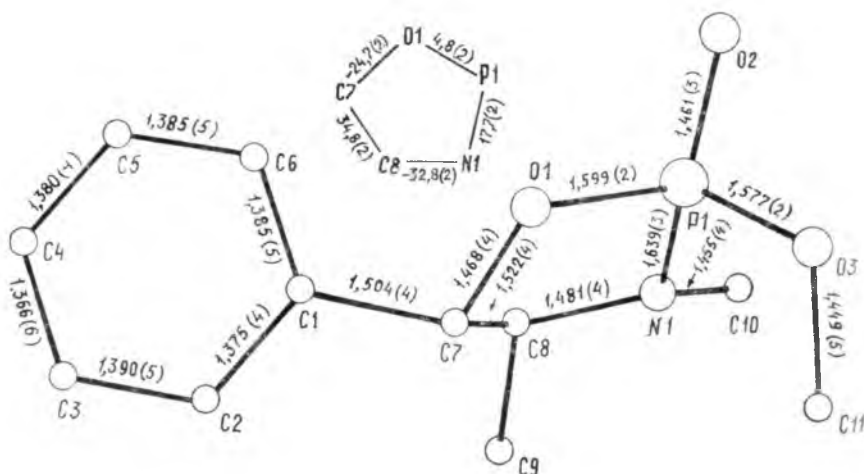
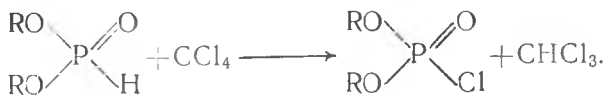


Рис. 22. Значение длины связей и торсионных углов в молекуле 2-метокси-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,2,3-оксазафосфолидина

Химизм реакции Тодда — Атертона известен только в общих чертах. Предполагается, что реакция происходит через стадию образования хлорфосфорильного соединения по схеме



Это позволило предположить возможность использования электрохимически генерированного галогенида для фосфорилирования.

В целях подбора условий для препаративного электросинтеза проведены вольтамперометрические исследования *l*-эфедрина, *d*-псевдоэфедрина и диалкилфосфористых кислот на платиновом электроде в ацетонитриле. На вольт-амперных кривых окисления эфедрина при потенциалах от 0,8 до -2,0 В (рис. 23) наблюдается

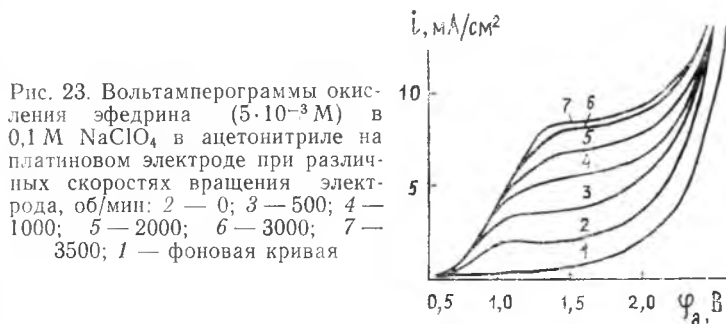


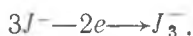
Рис. 23. Вольтамперограммы окисления эфедрина ( $5 \cdot 10^{-3}$  М) в 0,1 М  $\text{NaClO}_4$  в ацетонитриле на платиновом электроде при различных скоростях вращения электрода, об/мин: 2 — 0; 3 — 500; 4 — 1000; 5 — 2000; 6 — 3000; 7 — 3500; 1 — фоновая кривая

одна волна окисления. Введение в электролит диалкилфосфористых кислот приводит к смещению потенциалов полуволн окисления *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина в сторону более положительных значений и к уменьшению высоты волны, что, по-видимому, связано с блокировкой поверхности электрода адсорбирующимися молекулами диалкилфосфористых кислот. Сами диалкилфосфористые кислоты в изученной области потенциалов (до 2,5 В) электрохимически не активны (рис. 24, 25).

В литературе приводятся примеры использования медиаторов для восстановления главным образом органических соединений. Описан процесс восстановления ряда замещенных ароматических нитросоединений до соответствующих аминопроизводных в присутствии катионного медиатора  $\text{Ti}_2(\text{SO}_4)_3$  на медных электродах [294], *o*-нитротолуол окисляется  $\text{Co}^{+3}$  в *o*-нитробензальдегид [295]. Анодное окисление небольших количеств хлорид-ионов в присутствии диалкилфосфористой кислоты и спирта инициирует образование соответствующих триалкилфосфатов [296].

По литературным данным [286], наименьшим стандартным окислительным потенциалом обладает иодид-ион ( $E_{1/2} = 0,20$  В). Несмотря на большое число работ, посвященных поведению галоген-

нид-ионов, и кажущуюся простоту реакции, механизм электрохимических процессов в системе  $\text{Hal}^- \xrightarrow{-e} \text{Hal}_3 \xrightarrow{-e} \text{Hal}_2$  нельзя считать окончательно выясненным. На вольтамперограммах иодид-ионов в ацетонитриле обнаруживаются три волны окисления. Первая волна, согласно [297, 298], соответствует необратимой реакции



Вторая волна относится к реакции

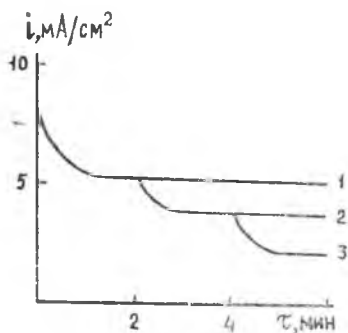
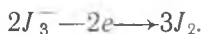


Рис. 24. Кривые  $i-\tau$  на платиновом аноде при  $\varphi_a = 2,0$  В в 0,1 М  $\text{NaClO}_4$  в ацетонитриле с добавками диэтилфосфористой кислоты, М: 1 — 0; 2 —  $5 \cdot 10^{-3}$ ; 3 —  $10^{-2}$

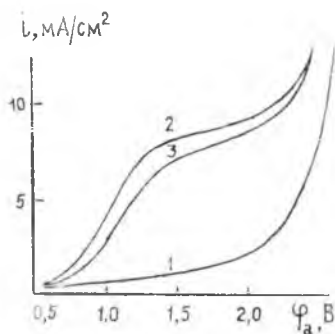
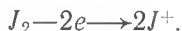


Рис. 25. Вольтамперограммы окисления эфедрина на платиновом аноде в 0,1 М ацетонитрильном растворе  $\text{NaClO}_4$  в отсутствие и в присутствии диэтилфосфористой кислоты: 1 — фон; 2 — эфедрин ( $5 \cdot 10^{-3}$  М); 3 — эфедрин и диэтилфосфористая кислота ( $5 \cdot 10^{-3}$  М)

Следует отметить, что в пиридине в кислой среде установлены [295] четыре стабильные формы:  $\text{I}^-$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{I}_3^-$ ,  $\text{I}^+$ . Видимо, третья волна относится к реакции



Препаративный электролиз ацетонитрильного раствора смеси *l*-эфедрина (*d*-псевдоэфедрина) и диалкилфосфористых кислот в присутствии каталитических количеств иодид-ионов приводит к синтезу 0,0-диалкил-*N-l*-эфедринил- (*d*-псевдоэфедринил)-фосфатов. Электролиз проводился на платиновых электродах при напряжении на ячейке 3,0 В, что соответствовало потенциалу анода 0,3—0,5 В

(отн.  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  в ацетонитриле) (фон 0,1 М  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NBr}$ ), т. е. области потенциалов окисления иодид-ионов.

Результаты электрохимического синтеза 0,0-диалкил-N-*l*-эфедринилфосфатов приведены в табл. 26—28.

Т а б л и ц а 26. Влияние галогенидов металлов на выход 0,0-диалкил-N-*l*-эфедринилфосфатов в  $\text{CH}_3\text{CN}$  на платиновом электроде

Галогенид металла	Плотность тока, $\text{mA}/\text{cm}^2$	Кол-во электричества, А·ч	Время, ч	Выход, %
$\text{NH}_4\text{I}$	8,6—2,3	0,05	3,2	78
$\text{NaI}$	6,0—1,1	0,05	5,3	91
$\text{KI}$	4,4—12	0,06	4,3	75
$\text{LiI}$	4,5—1,2	0,04	3,1	74
$\text{CdI}_2$	4,4—1,4	0,03	3,0	51
$\text{NH}_4\text{Br}$	5,0—2,5	0,06	4,6	50
$\text{KBr}$	2,5—0,4	0,01	5,0	32
$\text{NaCl}$	4,4—0,4	0,02	6,0	5
$\text{J}_2$	—	—	24	12
$\text{J}_2$	8,3—5,8	0,05	1,5	91

Т а б л и ц а 27. Условия и результаты электрохимического синтеза 0,0-диалкил-N-*l*-эфедринилфосфатов в присутствии иодида натрия в ацетонитриле на платиновом аноде

Продукт	Кол-во электричества, А·ч	$E_{1/2}$ , В	Выход, %
$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$	0,04	1,22	78
$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$	0,05	1,70	91
$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$	0,05	1,75	85
$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$ (изо)	0,06	1,72	83
$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{P}$	0,08	1,80	99

Применение других галогенидов ( $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ) не приводило к высоким выходам фосфамидов. Следует отметить, что наибольшая скорость реакции окислительного сочетания наблюдается при добавлении к раствору элементарного иода. Следовательно, скорость генерирования иода на электроде является мерой скорости реакции окислительного фосфорилирования эфедрина. Влияние природы катионов в галогенидах можно объяснить различным их воздействием на электродный процесс.



С учетом данных поляризационных измерений и электросинтеза можно утверждать, что окисление системы  $(RO)_2P(O)H + \text{эфед.рин} + NaI$  сводится к электрохимической регенерации иода окисле.

Т а б л и ц а 28. Условия и результаты электрохимического синтеза 0,0-диалкил-N-d-псевдоэфедринилфосфатов в присутствии иодида натрия в ацетонитриле на платиновом аноде

Продукт	Кол-во электричества, А·ч	Выход, %
$C_{12}H_{20}NO_4P$	0,04	73
$C_{14}H_{24}NO_4P$	0,05	89
$C_{16}H_{28}NO_4P$	0,06	85
$C_{16}H_{28}NO_4P$ (изо)	0,06	82
$C_{18}H_{32}NO_4P$	0,08	76

нием на аноде иодид-иона и последующим реакциям, которые могут протекать по двум направлениям, приводящим к целевому продукту (схемы 3 и 4):

Схема 3

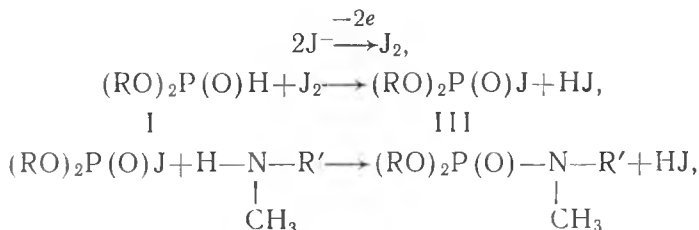
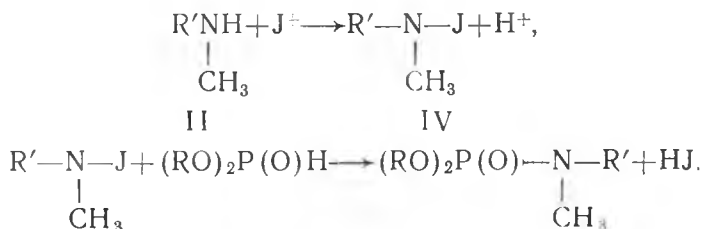


Схема 4



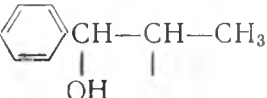
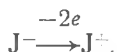
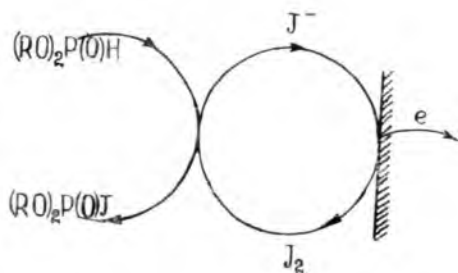
где  $R = \text{алкил}$ ,  $R' =$ 


Схема 3 предполагает взаимодействие диалкилфосфористой кислоты с молекулярным иодом. В этом случае медиатор (иод), взаимодействуя с исходным веществом, окисляет его, а сам восстанавливается. Восстановленная форма медиатора вновь подвергается окислению на аноде.

Согласно схеме 4, окисление иодида протекает с образованием катиона  $J^+$ :



Катион  $J^+$  замещает протон в аминогруппе *l*-эфедрина и в результате последующих, как и в схеме 1, гидролитических превращений образовавшихся интермедиатов получают конечные продукты. В обоих случаях полный цикл становится возможным лишь при многократной электрохимической регенерации иодид-иона. Схематически процесс можно представить следующим образом:



Для определения более вероятного направления реакции фосфорилирования по вышеуказанным схемам проведен анализ термодинамических характеристик исходных соединений и их интермедиатов с использованием квантово-химических расчетов. Они проведены в  $S_0$ -состоянии с замкнутой оболочкой молекул на примере модельной системы  $(CH_3O)_2P(O)H$  и  $(CH_3O)_2P(O)J$ ,  $(CH_3)_2NH$  и  $(CH_3)_2NJ$  методом МО ЛКАО ССП в варианте полуэмпирического приближения MNDO с полной оптимизацией геометрии молекул градиентным методом с варьируемой метрикой.

Из данных, приведенных на рис. 26, 27 и в табл. 29, следует, что заметного изменения электронного распределения на атомах молекул  $(CH_3O)_2P(O)H$  и  $(CH_3)_2NH$  при замещении атома H на атом J не наблюдается, но происходит перераспределение электронной плотности с J на N, тогда как при связывании с P атом J почти нейтральный (нулевой эффективный заряд).

Теплота образования для соединений I  $\Delta H_f = -513,97$  кДж/моль, для II  $\Delta H_f = -26,50$  кДж/моль, соответственно теплоты образования их промежуточных соединений с иодом для III  $\Delta H_f =$

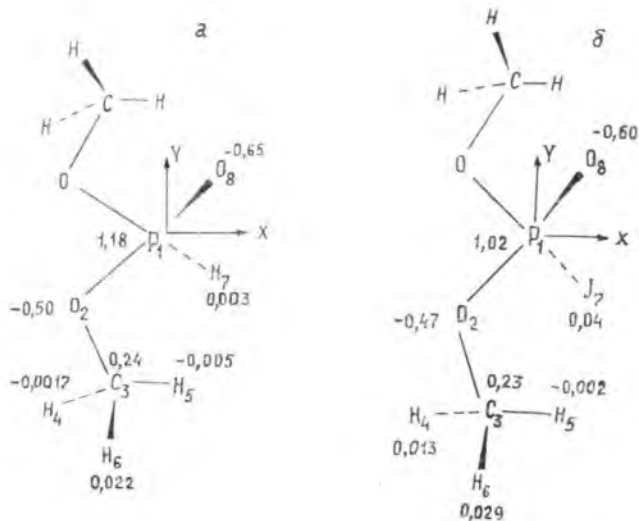


Рис. 26. Эффективные заряды на атомах молекул  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  (а) и  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{J}$  (б), у которых группа  $\text{CH}_3\text{O}$  симметрична относительно плоскости  $XYZ$

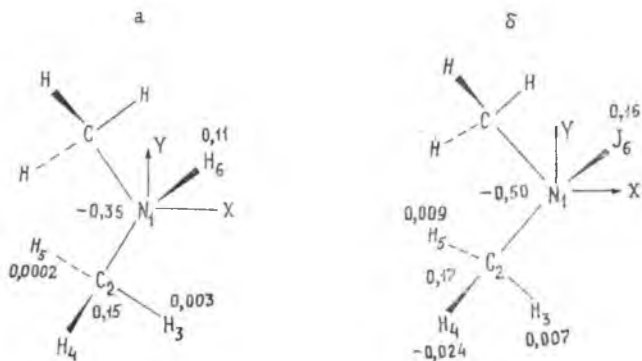


Рис. 27. Эффективные заряды на атомах молекул  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  (а) и  $(\text{CH}_3)_2\text{NJ}$  (б). Группа  $\text{CH}_3$  симметрична относительно плоскости  $XOZ$

$= -461,13$  кДж/моль, а для IV  $\Delta H_f = -85,23$  кДж/моль. Разница между теплотой образования диалкилфосфористой кислоты и теплотой образования амина с его промежуточным соединением с иодом равна 108,68 кДж/моль. Таким образом, при реагировании  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  с переносчиком электрона затрачивается энергии боль-

ше на 58,52 кДж/моль, чем в случае с  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ . Следовательно, энергетически более выгодным является механизм процесса по схеме 3.

Описанный способ электрохимического фосфорилирования — это удобный препаративный метод синтеза фосфорорганических соединений. Он обладает существенным преимуществом — получаемые 0,0-диалкил-N-эфедринилфосфаты свободны от примесей хлоргидратов аминов, очистка от которых весьма трудоемка. Следует отметить также и то, что иодиды при этом используются в каталитических количествах.

Состав полученных продуктов установлен по данным элементного анализа, строение — на основании ИК-, ПМР-спектров и результатов ЯМР  $^{31}\text{P}$ . В ИК-спектрах фосфамидов имеются интенсивные полосы поглощения, характерные для  $\text{P}=\text{O}$ -группы ( $1230-1210\text{ см}^{-1}$ ), для  $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ -алкильной ( $1020-1010\text{ см}^{-1}$ ), полосы  $\nu(\text{C}=\text{C})$   $1620\text{ см}^{-1}$  и  $\nu(\text{OH})$   $3340$  и  $3310\text{ см}^{-1}$ . Химический сдвиг фосфора равен 10 м. д., что согласуется с литературными данными.

В ПМР-спектрах 0,0-диалкил-N-эфедринилфосфатов имеются сигналы протонов метильных групп при 1,20—1,24 м. д., метиленовых групп при 3,60—3,90 м. д., метиновой группы при 4,79 м. д. и ароматического кольца при 7,33 м. д.

Таблица 29. Оптимизированные длины связей и углы в молекулах методом MNDO

Молекула	Длина связи, Å					Угол, гр.				
	PO	P=O	PH	CH	PJ	POC	ORO	$\text{OO}_2\text{P}_1\text{H}_7$	$\text{OO}_2\text{P}_1\text{O}_6$	$\text{OO}_2\text{P}_1\text{J}_7$
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{J}$	1,60 1,61	1,49 1,49	1,37 —	1,11 1,11	— 2,37	126,4 126,0	103,4 102,3	109,8 —	131,6 129,0	— 112,5
$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ $(\text{CH}_3)_2\text{NJ}$	1,46 1,45	1,11 1,11	— 1,98	1,01 —	117,5 117,9	129,9 —		$\text{CC}_2\text{N}_1\text{J}_6$		144,1 144,1

### 4.3.2. Электрохимический синтез роданэфедрина

Анодное окисление растворов органических соединений часто приводит к образованию продуктов замещения за счет вхождения в их структуру различных групп из молекул растворителя или электролита. Реакции такого типа весьма интересны в связи с тем, что обычными химическими методами часто не удается достичь желаемых результатов [213, 214, 216]. Одним из примеров подобных превращений является электрохимическое роданирование органических веществ, приводящее к образованию продуктов, содержащих одну или две родангруппы [216] в своей структуре. Интерес к этой реакции был вызван возможностью последующего превращения родангруппы в фосфорсодержащий фрагмент.

Электрохимический синтез роданпроизводного *l*-эфедрина осуществлен в однокамерном электролизере в водно-спиртовом растворе соляной кислоты с использованием в качестве анода графитового стержня, а катода — листовой меди.

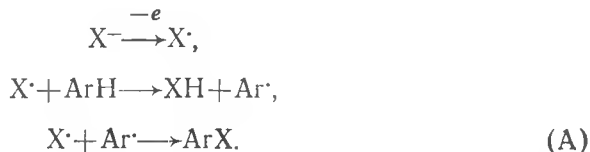
В целях изыскания путей интенсификации процесса электросинтеза РЭФ было изучено влияние плотности тока на выход целевого продукта в интервале плотности тока от 0,002 до 0,05 А/см<sup>2</sup>. Установлено, что в этом промежутке потенциал анода меняется незначительно для данной плотности тока. Более высокой плотности тока соответствует более положительный потенциал электрода, что объясняется уменьшением выхода целевого продукта с ростом плотности тока.

При плотности тока 0,005 А/см<sup>2</sup> выход РЭФ по веществу составил 78 %, по току — 53 %, при 0,007 — соответственно 81 и 63; при 0,01 — 80 и 65; при 0,02 — 66 и 53; при 0,03 — 58 и 42. Существенное влияние на выход РЭФ оказывают концентрации соляной кислоты и спирта. Так, в исследованном интервале концентрации кислоты (от 2 до 20 мас.%) выявлено, что максимальный выход (78 % по веществу и 65 % по току) достигается при использовании 6 % соляной кислоты. С увеличением содержания спирта в системе вода : спирт от соотношения 4:1 до 1:2 выход РЭФ по веществу и по току резко возрастает (соответственно с 25 до 78 % и с 21 до 65 %).

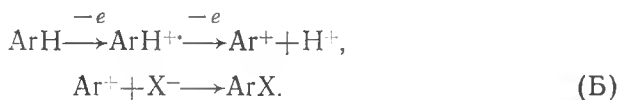
Влияние температуры на процесс роданирования *l*-эфедрина исследовано в интервале —10÷20 °С. Наибольший выход РЭФ наблюдается при 0÷5 °С.

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что самый высокий выход РЭФ по веществу и по току достигается при следующих оптимальных условиях: плотность тока 0,008—0,01 А/см<sup>2</sup>, температура 0÷5 °С, концентрация соляной кислоты 4—8 мас.%, соотношение спирт: вода 2:1.

По мнению многих исследователей, анодное замещение протекает через окисление аниона в радикал, который затем взаимодействует с субстратом в объеме раствора по гомолитическому механизму:

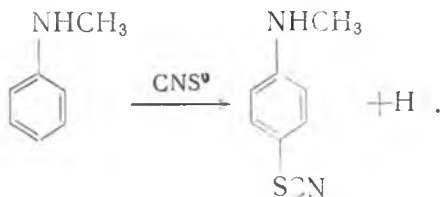


Однако установлено, также и то, что некоторые из этих процессов начинаются непосредственно с электронного переноса от молекулы органического субстрата, за которым следует ионная стадия, приводящая к образованию продукта замещения:



В соответствии с литературными данными [211—216] реакция анодного замещения по схеме Б протекает при высоких анодных потенциалах, в то время как при низких значениях потенциалов наблюдается гомолитическое замещение анодно генерируемыми радикалами.

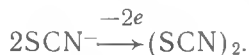
В настоящее время электрохимическим методом получены роданистые производные только ароматических соединений. Тиоцианированием фенола с выходом по веществу, равным 67 %, выделен 4-роданфенол [213—216]. Аналогично протекает роданирование различных производных фенола, таких, как *o*-крезол (72 %), тимол (76 %), диэтилфенол (82 %) [216]. Во всех перечисленных соединениях группа родана вступает в *p*-положение относительно гидроксильной группы. Подобно фенолам протекает тиоцианирование метиланилина, который с выходом 61 % превращается в 4-родан-N-метиланилин [302]:



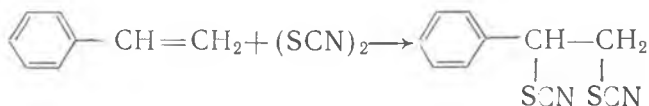
По этой схеме протекает также роданирование толуидина (60 %), диметиланилина (85 %), антралиновой кислоты (54 %) и

других соединений [216]. Во всех перечисленных примерах группа родана вступает в *n*-положение относительно аминной группы.

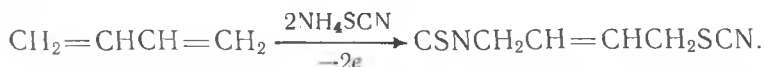
Механизм процесса тиоцианирования органических соединений остается еще не выясненным до конца. Известно, что при тиоцианировании стирола первоначально в результате электрохимической реакции на аноде генерируется родан по схеме



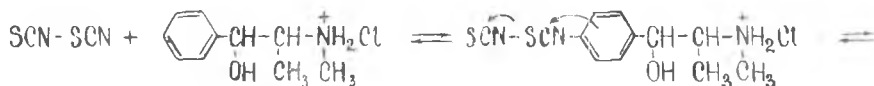
Далее происходит присоединение последнего по кратным связям субстрата с образованием дитиоцианата стирола:



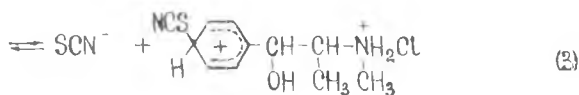
Аналогично при электролизе водного раствора тиоцианата аммония и бутадиена-1,3 образуется 1,4-дитиоцианбутен-2:



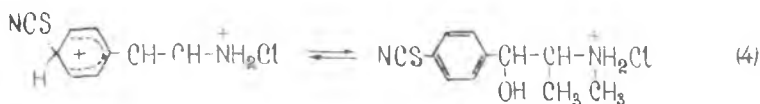
На основании указанных данных и результатов по тиоцианированию *l*-эфедрина мы предполагаем следующий механизм процесса:



*б-комплекс*



*з'-комплекс*



На стадиях 1 и 2 в результате анодного окисления роданид-иона происходит образование молекулы родана, которая взаимодействует с  $\pi$ -электронами ароматической системы молекулы *l*-эфедрина ( $\pi$ -комплекс) с последующим гетероциклическим разрывом связи между двумя тиоциангруппами и промежуточным образованием  $\sigma$ -комплекса.  $\sigma$ -Комплекс далее стабилизируется в результате отрыва протона и превращается в целевой продукт. Получение в результате электролиза только продукта *n*-замещения можно объяснить ориентацией в сторону анода фенильного кольца молекулы *l*-эфедрина, обладающего избытком электронной плотности, что способствует атаке молекулой родана в *n*-положение ароматической системы субстрата в соответствии с вышеуказанным механизмом. Региоселективность протекания указанного процесса обусловлена также катодной ориентацией положительно заряженного аминного фрагмента молекулы исходного алкалоида.

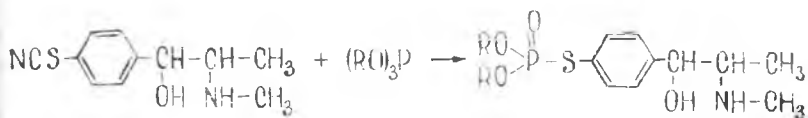
Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии. В ИК-спектре роданэфедрина имеются полосы поглощения, характерные для OH ( $3330\text{ см}^{-1}$ ), NH ( $3020\text{ см}^{-1}$ ) и NCS ( $2060\text{ см}^{-1}$ ).

В ПМР-спектре роданэфедрина имеются сигналы протонов метильных групп при 1,23 м. д., метиленовых групп при 3,70—3,88 м. д. и ароматического кольца при 7,33 м. д.

#### 4.3.3. Синтез диалкилфосфорилтиопроизводных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина

Диалкилфосфорилтиопроизводные *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина синтезированы через их роданпроизводные, полученные электрохимическим путем.

Фосфорилирование осуществлялось взаимодействием роданэфедрина (роданпсевдоэфедрина) с триалкилфосфитом по схеме



Методика синтеза *O,O*-диалкил-*S-l*-эфедринил-(*d*-псевдоэфедринил)-фосфатов. Смесь 0,01 моль роданэфедрина и 0,03 моль триалкилфосфита в 20 мл сухого бензола нагревают при 100—110 °С в



течение 3 ч. Растворитель и избыток триалкилфосфита удаляют в вакууме, закристаллизовавшийся остаток промывают дважды эфиром и перекристаллизовывают из смеси спирта и эфира. Выход от 54 до 60 %. ИК-спектр,  $\nu_{\max}$  см<sup>-1</sup>: 1240—1220 (P=O), 3380—3300 (NH), 1030—1010 (P—O—C).

#### 4.4. Молекулярная и кристаллическая структура 2-метокси-3,4-диметил-5-фенил- 2-оксо-1,3,2-оксазафосфолидина (LXXXIII), полученного на основе *d*-псевдоэфедрина (II)

Строение молекулы LXXXIII с указанием длин связей и торсионных углов в пятичленном цикле было представлено на рис. 16. Валентные углы приведены в табл. 30. Установлено, что конформация молекулы характеризуется выходом фармакофорных групп — атомов OI и NI — в разные стороны от плоскости бензольного кольца на 0,94 и 1,02 Å соответственно (в молекуле II и XLVIII соответствующие отклонения равны 0,95 и 1,17 Å). Торсионный угол  $\tau(\text{C6C1C7O1}) = 48,2(3)^\circ$  совпадает с найденным в II. Скручивание вокруг связи C7—C8 [торсионный угол  $\omega(\text{O1C7C8 I}) = 34,8(2)^\circ$ ] заметно меньше, чем в II, и в гидрохлориде *d*-псевдоэфедрина (III) [303] (соответственно 52 и 55°) из-за замыкания пятичленного фосфорсодержащего цикла. Метильная группа при атоме азота в молекуле XXXIII имеет ориентацию [ $\chi(\text{C7C8N1C10}) = 179,7(4)^\circ$ ], близкую к C10 в II и III ( $\chi$  соответственно — 162 и —171°).

Конформация пятичленного цикла — слегка искаженный конверт, атом N1P1OС7 4,8 (2)°, а атом C8 выходит из их плоскости цикла на 0,5 Å. Метильные группы C9 и C10 находятся в экваториальной и псевдоэкваториальной ориентации соответственно и отклоняются от средней плоскости цикла на 0,003 и 0,33 Å.

Координация атома фосфора искаженная тетраэдрическая с валентными углами 96,8—120,7°. При этом валентные углы O2P1O1 и O2P1N1 с участием фосфорильной связи увеличены [114,6 (1) и 120,7 (1)° соответственно] относительно нормального тетраэдрического значения. Столь сильное искажение валентных углов объясняется отталкиванием между заместителями при атоме P и электронами двойной связи P=O [303]. Кроме того, из-за замыкания пятичленного цикла эндоциклический валентный угол N1R1O1 сжат до 96,8 (1)°, что характерно и для других циклических производных четырехкоординированного фосфора [304]. Установлено, что длины эндоциклических связей P1—O2 1,461 (3), P1—O1 1,599 (2) и P1—N1 1,639 (3) Å обычны для подобных соединений, где

Таблица 30. Валентные углы  $\omega$ , гр.

Угол	$\omega$	Угол	$\omega$
01P102	114,6(1)	C6C1C7	121,9(3)
01P103	107,9(1)	C1C2C3	120,5(3)
01P1N1	96,8(1)	C2C3C4	120,2(3)
02P103	107,3(1)	C3C4C5	119,9(3)
02P1N1	120,7(1)	C4C5C6	119,8(3)
03P1N1	108,8(1)	C1C6C5	120,7(3)
P101C7	111,8(2)	01C7C1	109,5(2)
P103C1	121,2(2)	01C7C8	106,0(2)
P1N1C8	110,1(2)	C1C7C8	114,8(2)
P1N1C10	121,8(2)	1C8C7	103,2(2)
C8N1C10	119,0(3)	1C8C9	112,3(3)
C2C1C6	118,9(3)	C7C8C9	112,4(3)

они меняются, как правило, в пределах 1,38—1,45 Å ( $P=O$ ), 1,51—1,60 Å ( $P-O$ ) и 1,56—1,64 Å ( $P-N$ ) [305].

Кристаллы LXXXIII моноклинные,  $a=9,4738$  (7),  $b=6,9421$  (3),

Таблица 31. Координаты атомов ( $\times 10^4$ ; для H  $\times 10^3$ ) в молекуле 2-метокси-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1, 3, 2-оксазафосфолидина

Атом	x	y	z	Атом	x	y	z
P1	7962(1)	996	6051(1)	H2	916(3)	766(3)	1106(2)
O1	8333(2)	10460(3)	7672(2)	H3	835(3)	848(4)	1284(2)
O2	6929(3)	11379(4)	5025(2)	H4	645(3)	1055(4)	1248(2)
O3	9549(2)	10020(4)	5899(2)	H5	499(4)	1206(4)	1006(4)
N1	7422(3)	7754(2)	6057(2)	H6	589(4)	1090(4)	833(3)
C1	7654(3)	9336(4)	9554(3)	H7	923,3(3)	817(3)	887(2)
C2	8390(3)	8566(5)	10896(3)	H8	595(3)	792(2)	712(2)
C3	7502(4)	9032(6)	11945(3)	H9.1(3)	714(3)	532(5)	867(3)
C4	6685(4)	10271(3)	11656(3)	H9.2	654(4)	447(6)	696(3)
C5	5942(4)	11070(5)	10318(3)	H9.3	834(4)	482(6)	798(3)
C6	6424(4)	10594(5)	9270(3)	H10.1	683(3)	551(4)	491(3)
C7	8170(3)	8744(5)	8425(3)	H10.2	544(4)	706(5)	448(3)
C8	7049(3)	7413(4)	7288(3)	H10.3	682(3)	732(5)	398(3)
C9	7256(4)	5329(5)	7747(3)	H11.1	1138(4)	937(6)	778(3)
C10	6567(4)	6597(6)	4745(3)	H11.2	1138(4)	859(7)	621(3)
C11	10813(4)	8736(7)	6729(4)	H11.3	1052(5)	741(6)	671(4)

$c=10,3740$  (8),  $A$ ,  $\beta=114,928$  (6) $^\circ$ ,  $V=618,72$  (7)  $\text{\AA}^3$ ,  $M=241,3$   
 $d_{\text{выч}}=1,295$  г/см $^3$ ,  $z=2\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NP}$ , пр. гр.  $P2_1$ . В расчетах использо-  
вано 1467 независимых отражений с  $I \geq 2\sigma$ . Структура расшифро-  
вана методом тяжелого атома, причем система координат выбрана  
в соответствии с известной абсолютной конфигурацией псевдоэфед-  
рина (табл. 31) [48].

# ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ *l*-ЭФЕДРИНА И *d*-ПСЕВДОЭФЕДРИНА

## 5.1. Механизм физиологического действия ингибиторов ацетил- и бутирилхолинэстеразы

Изучение физиологических и биохимических механизмов, лежащих в основе передачи нервных импульсов, — теоретическая основа изыскания новых препаратов избирательного действия. Физиологическое действие большой группы фосфорорганических соединений связано главным образом со способностью этих соединений тормозить активность холинэстеразы — фермента, участвующего в передаче нервных импульсов в холинэргетических системах [305—309].

Холинэстеразы (ХЭ) — ферменты, гидролизующие холиновые эфиры карбоновых кислот с большей скоростью, чем нехолиновые эфиры. Для этих ферментов характерно угнетение их каталитической активности низкими концентрациями тетраалкиламмониевых солей, некоторыми фосфорорганическими соединениями и эфирами карбоновых кислот.

Наиболее изучены два вида холинэстераз: ацетилхолинэстераза (АХЭ) КФ 3.1.1.7 и бутирилхолинэстераза (БуХЭ) КФ 3.1.1.8, которые различаются по своей субстратной специфичности и по чувствительности к различным ингибиторам. Ацетилхолинэстераза с наибольшей скоростью гидролизует ацетилхолин (АХ) — химический передатчик (медиатор) нервного возбуждения. Собственно ацетилхолинэстеразой является истинная, или специфическая, холинэстераза, так как только она гидролизует названный медиатор. Ацетилхолинэстераза содержится преимущественно в тканях нервной системы, в скелетной мускулатуре, а также в эритроцитах. Ложная холинэстераза или бутирилхолинэстераза в 2,5 раза быстрее, чем ацетилхолин, гидролизует бутирилхолин и содержится главным образом в плазме крови, печени и других органах.

Холинэстеразы — мишень ингибирующего действия некоторых лекарственных препаратов, фосфорорганических и карбаматных инсектоакарицидных и фосфорорганических отравляющих веществ.

Молекула холинэстеразы содержит от 30 до 50 активных центров, обладающих исключительно хорошо выраженной реакционной способностью по отношению к ацетилхолину и различным фосфорорганическим соединениям, образующим с ним адсорбционный фермент-ингибиторный комплекс [305].

Чрезвычайно высокая каталитическая активность холинэстераз обусловлена уникальным строением их активной поверхности. На этой поверхности помимо эстеразного пункта, где осуществляется разрыв сложноэфирной связи, на расстоянии 4—5 Å от него, имеется анионный центр, обеспечивающий специфичную сорбцию аммониевой группировки АХ и способствующий благоприятной ориентации молекулы субстрата [306—308]. Кроме кулоновского взаимодействия аммониевой группировки с анионным пунктом фермента на ориентацию субстратов и ингибиторов большое влияние оказывает гидрофобное взаимодействие их углеводородных радикалов с гидрофобными участками, расположенными как в районе анионного, так и в районе эстеразного пункта [309].

Предполагают, что анионный участок образован карбоксилат-анионом двухосновной аминокислоты, включенной в полипептидную цепь фермента благодаря другой своей карбоксильной группе и аминогруппе. Это может быть аспарагиновая или глутаминовая кислота [310]. Эстеразный пункт активности поверхности фермента устроен более сложно. Основную роль в нем играет гидроксил серина, который ацилируется при взаимодействии с субстратами и фосфорилируется при взаимодействии с фосфорорганическими ингибиторами. Согласно современным представлениям, активация этого химически инертного гидроксила осуществляется с помощью расположенного в непосредственной близости от него имидазольного фрагмента молекулы гистидина. При взаимодействии с субстратом процесс активации начинается с образования водородной связи между карбонильным кислородом и иминым азотом имидазола, что приводит к повышению основности азольного азота и завязыванию водородной связи этого азота с гидроксилом серина [311—313] (рис. 28).

При этом резко возрастает нуклеофильность гидроксильного кислорода и облегчается его взаимодействие с центральным атомом углерода. Перераспределение электронной плотности по восьмичленному кольцу образовавшегося фермент-субстратного комплекса приводит к установлению ковалентной связи между кислородом серина и кислотной группой субстрата и к отщеплению спиртовой группы.

Последующая реакция ацилированного фермента с водой протекает аналогичным путем с образованием промежуточного ацилфермент-гидратного комплекса, который затем распадается на исход-

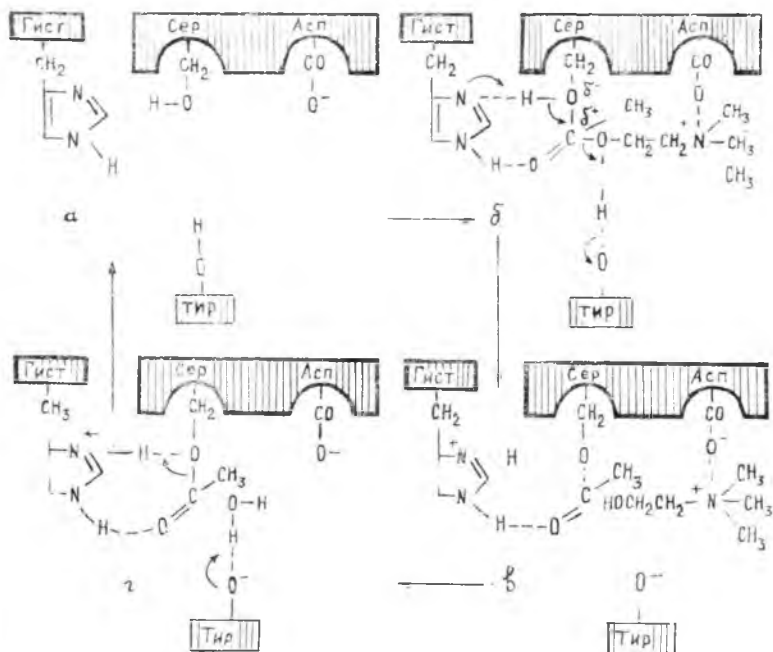
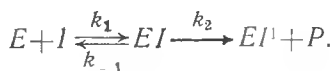


Рис. 28. Схема взаимодействия ацетилхолина с холинэстеразой

ный фермент и кислоту. Таким образом, реактивная форма гидроксила сериша образуется в момент ориентированной сорбции молекулы субстрата, а не предшествует ей.

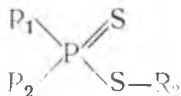
## 5.2. Антихолинэстеразная активность фосфорорганических соединений

Холинэстеразы высокочувствительны к фосфорорганическим ингибиторам. В отличие от тетраалкиламмонийных ионов и других обратимых ингибиторов, которые тормозят каталитическую активность только за счет образования сорбционных фермент-ингибиторных комплексов, фосфорорганические ингибиторы химически взаимодействуют с активными центрами холинэстераз. Реакция фосфорорганических ингибиторов с ферментом протекает по крайней мере в две стадии согласно следующей схеме:



На первой стадии происходит ориентированная сорбция ингибитора ( $I$ ) на активной поверхности фермента ( $E$ ) с образованием сорбционного фермент-ингибиторного комплекса ( $EI$ ). На второй образуется фосфорилированный фермент ( $EI$ ) и отщепляется электроотрицательная часть ингибитора  $P$ , называемая отщепляемой частью. Фосфорилированный фермент довольно прочен. Он практически не гидролизует, и поэтому фосфорорганические ингибиторы являются необратимыми ингибиторами холинэстераз. Известно, что производные диметилфосфорной кислоты дают фосфорилированный фермент, который хотя и медленно, но дефосфорилируется освобождением свободного фермента. Такого рода фосфорорганические ингибиторы называются квазисубстратами, т. е. они взаимодействуют с ферментами, как субстраты, в две стадии.

Механизм взаимодействия холинэстераз с фосфорорганическими ингибиторами, очевидно, существенно не отличается от механизма их взаимодействия с субстратами. При сорбции фосфорорганических соединений на активной поверхности фермента создаются условия для образования водородной связи между фосфорильным кислородом и иминным азотом имидазольного кольца гистидина. В дальнейшем завязывается водородная связь между азольным азотом и гидроксилом серина, что облегчает электрофильную атаку атома фосфора на атом кислорода гидроксила серина и приводит к возникновению восьмичленного цикла. В результате перераспределения электронной плотности в таком цикле фермент окисляется фосфорилированным и освобождается соответствующая молекула  $HX$  кислотного характера. Веским аргументом в пользу справедливости этой схемы является отсутствие способности фосфорилировать фермент у фосфорных эфиров, содержащих тионовую серу, например, у соединений типа



Антихолинэстеразная активность фосфорорганических ингибиторов существенно зависит от их строения [314]. Реакционная способность их в первую очередь определяется величиной эффективно положительного заряда у атома фосфора, обусловленного поляристостью  $P=O$ -связи, и природой заместителей, связанных с атомами фосфора.

Однако антиферментная активность фосфорорганических ингибиторов определяется не только их реакционной способностью [315]. Большое значение имеет общее строение молекулы фосфорорганических ингибиторов, и, в частности, природа радикалов как

в фосфорильной, так и в отщепляемой части молекулы. Эти ради-калы за счет ион-ионного, ион-дипольного и гидрофобного взаимо-действия с активной поверхностью эстераз существенно влияют на антиферментную активность фосфорорганических соединений.

### 5.3. Изучение антихолинэстеразной активности фосфорорганических ингибиторов холинэстераз на основе эфедриновых алкалоидов

Среди фосфорорганических ингибиторов холинэстераз особый интерес представляют соединения, способные ингибировать эти ферменты только обратимо. Помимо потенциальной возможности применения в качестве лекарственных препаратов, они могут быть использованы в качестве модельных соединений для исследования механизма действия необратимых фосфорорганических ингибито-ров, в частности при изучении первой стадии этого процесса, свя-занной с сорбцией ингибитора на активной поверхности фермента.

Впервые обратимые ингибиторы холинэстераз описаны в 1970 г. А. П. Бресткиным, И. Л. Брик, Г. М. Камаен, Л. Н. Крутским, С. С. Ткаченко, В. С. Цивуниным [316], которые, изучая кинетику ингибирования холинэстераз ряда окисей и тиоокисей  $\beta$ -(2-пири-дил)-этилфосфинов, обнаружили, что эти соединения тормозят ка-талитическую активность ацетилхолинэстеразы только обратимо. Этому вопросу был посвящен ряд работ М. И. Кабачника, А. П. Бресткина, Н. Н. Годовикова и др. [317—320]. Ими показано, что эфиры кислот пятивалентного фосфора, не содержащие связи  $P-S$ , ингибируют холинэстеразу только обратимо. Определенный интерес представляют фосфорорганические ингибиторы, получен-ные на основе эфедриновых алкалоидов.

В качестве ингибиторов холинэстеразы ранее исследованы сое-динения, содержащие *l*-эфедриновые и *d*-псевдоэфедриновые струк-туры [320—322], но в литературе отсутствуют сведения об изуче-нии антихолинэстеразных свойств фосфорорганических производ-ных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина.

Для анализа антихолинэстеразной активности фосфорсодержа-щих производных алкалоида *l*-эфедрина и его изомера *d*-псевдо-эфедрина выбраны следующие производные: *l*-эфедрина—0,0-диал-кил-*N-l*-эфедринилфосфаты (Ia—в) и *l*-эфедриний 0,0-днизопропил-тиофосфат; *d*-псевдоэфедрина — 0,0-диалкил-*N-d*-псевдоэфедринил-фосфаты (IIIa—в), *N*-пиперидинил-*N-d*-псевдоэфедринилфосфат (IV), а также 1,3,2,-оксазафосфоланы (V—VIII), синтезированные на основе *d*-псевдоэфедрина.

С учетом специфического строения остатков *l*-эфедрина и *d*-псев-доэфедрина, имеющих в своем составе гидрофобные группы, можно



было предположить, что присутствие этих остатков в молекуле фосфорорганических ингибиторов (ФОИ) будет способствовать образованию сравнительно устойчивых фермент-ингибиторных комплексов.

Исходя из имеющихся литературных данных о неспецифичном свойстве алкильных эфиров кислот пятивалентного фосфора необратимо ингибировать холинэстеразы [321—323], можно было ожидать, что эти соединения будут проявлять значительный эффект обратимого ингибирования. Основная цель — определить факторы, влияющие на обратимую ингибиторную способность ФОИ, в частности, роль гидрофобной сорбции ингибиторов на активной поверхности фермента.

Антихолинэстеразную активность определяли методом Элмана [321]. Тип торможения каталитической активности фермента устанавливали методом Лайнуивера — Бэрка [320].

Антихолинэстеразную активность синтезированных веществ определяли на спектрофотометре СФ-26. В качестве ферментных препаратов использовали ацетилхолинэстеразы эритроцитов крови человека с удельной активностью 2,7 Е/мг и бутирилхолинэстеразы сыворотки крови лошади с удельной активностью 29 Е/мг. В пробах содержалось 1,8 мл 0,1 М фосфатного буфера (рН 8,01), 0,2 мл раствора АХЭ или БуХЭ, приготовленного на воде, 0,4 ацетилхолина в концентрации  $2 \cdot 10^{-3}$  М (в случае БуХЭ бутирилтиохоллин в концентрации  $10^{-3}$  М), 0,2 мл реактива Элмана (концентрация  $1 \cdot 10^{-3}$  М), приготовленного с использованием 0,1 М фосфатного буфера с рН 7,0.

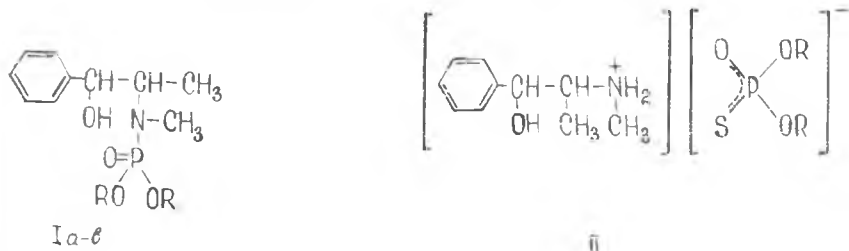
Кинетические параметры ферментативного гидролиза соединений Ia—в и II приведены в табл. 32.

Из данных табл. 32 следует, что все исследованные вещества обладают обратимой ингибиторной способностью.

В ряду фосфорорганических производных *l*-эфедрина для БуХЭ обнаружена четкая зависимость ингибирующей активности от природы алкоксирадикала ингибиторов, максимум (пик) эффективности наблюдается в случае изопропильного радикала. Переход от этильного радикала к изопропильному (Ia—б) сопровождается повышением ингибирующей способности в 160 раз, дальнейшее увеличение длины радикала приводит к резкому снижению рК. Так, обратимая ингибиторная активность для соединения с *n*-бутильным радикалом (I в) понижается по сравнению с веществом с изопропильным заместителем (Iб) в 4400 раз.

Неожиданным было поведение 0,0-диэтил-*N-l*-эфедринилфосфата, который не обладал ингибирующей способностью по отношению к АХЭ. Столь резкое влияние этильных радикалов алкоксильных групп на ингибиторную активность, видимо, связано с недостаточ-

Таблица 32. Кинетические параметры взаимодействия производных 0, 0-диалкил-N-*l*-эфедринилфосфатов (Ia—в) и *l*-эфедриний 0,0-диэтилтиофосфата (II) с АХЭ и БУХЭ



№ соединения	R	АХЭ		БУХЭ	
		$K_i$ , М	$pK_i$	$K_i$ , М	$pK_i$
Ia	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—	—	$1,59 \cdot 10^{-5}$	4,82
Iб	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$2,08 \cdot 10^{-5}$	4,68	$1,1 \cdot 10^{-7}$	6,94
Iв	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	$2,9 \cdot 10^{-6}$	5,34	$4,4 \cdot 10^{-4}$	3,53
II	изс-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$1,4 \cdot 10^{-3}$	2,83	$3,0 \cdot 10^{-4}$	3,30

ной комплементарностью указанного соединения с активной поверхностью ацетилхолинэстеразы.

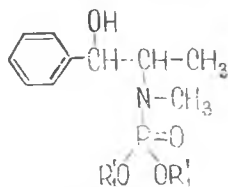
Установлено, что существенную роль оказывает длина алкильного радикала фосфорильного фрагмента, так как для следующего за ним члена изученного ряда соединений наблюдалась сравнительно высокая антихолинэстеразная активность по отношению к АХЭ, которая при переходе от изопропильного радикала к *n*-бутильному повышается в 7 раз.

Для выяснения влияния гидрофобных заместителей на ингибиторную активность ФОИ исследована антихолинэстеразная активность *l*-эфедриний 0,0-диэтилтиофосфата (II). Можно было предположить что наличие в фосфорильной части молекулы гидрофильных атомов кислорода и серы снизит способность ингибитора к гидрофобной сорбции на активной поверхности фермента и тем самым приведет к понижению его ингибиторной активности (табл. 33).

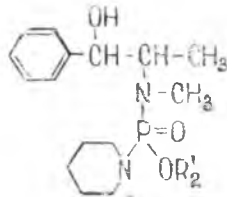
Соединение (II) по отношению к БУХЭ оказалось несколько менее активным по сравнению с другими изученными фосфорсодержащими производными *l*-эфедрина.

0,0-Диэтилтиофосфонил-N-эфедриновая соль — менее активный обратимый ингибитор и в случае АХЭ. Очевидно, наличие отрица-


Таблица 33. Кинетические параметры взаимодействия производных 0,0-диалкил-N-d-псевдоэфедринилфосфатов (IIIa—б) и N-пиперидинил-0-изопропил-d-псевдоэфедринилфосфата (IV)



IIIa-б



IV

№ соединения	R <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	АХЭ		БуХЭ	
			K <sub>i</sub> , М	pK <sub>i</sub>	K <sub>i</sub> , М	pK <sub>i</sub>
IIIa	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6,7·10 <sup>-4</sup>	3,7	4,7·10 <sup>-5</sup>	4,32
IIIб	изс-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	О-изс-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,9·10 <sup>-3</sup>	2,53	2·10 <sup>-3</sup>	4,9
IIIв	н-С <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	О-н-С <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	7,8·10 <sup>-4</sup>	3,10	2,9·10 <sup>-3</sup>	4,53
IV	изс-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	 N	7,4·10 <sup>-4</sup>	3,2	5,5·10 <sup>-6</sup>	5,25

тельно заряженного фосфорсодержащего фрагмента в исходном соединении (II) не обеспечивает лучшей гидрофобной сорбции. Снижение активности при этом выражено достаточно резко.

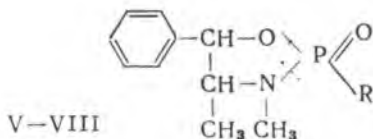
Из анализа кинетических параметров взаимодействия фосфорорганических производных d-псевдоэфедрина с АХЭ и БуХЭ следует, что соединения (IIIa—в, IV) являются обратимыми ингибиторами холинэстеразы. Неожиданный результат получен для 0,0-дибутил-N-d-псевдоэфедринилфосфата (IIIв), который в случае БуХЭ оказался неконкурентным ингибитором.

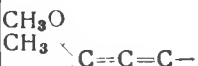


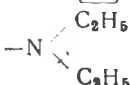
Зависимость ингибирующей способности от структуры ингибитора в случае БуХЭ не столь выражена. Удлинение алкильных радикалов алкоксильных групп в соединениях IIIa—в—IV мало влияет на изменение ингибирующей эффективности. Следует отметить, что при введении в одну из алкоксильных групп гидрофобного пиперидинового радикала антихолинэстеразная активность по отношению к БуХЭ повышается, что можно объяснить большой чувствительностью БуХЭ к гидрофобным взаимодействиям.

На АХЭ гидрофобные взаимодействия оказывают значительно меньшее влияние, в связи с этим обратимая ингибирующая актив-

ность соединения (IV) мало отличается от соединений (IIIa—в). Исключение составляет 0,0-диизопропил-N-*d*-псевдоэфедрилфосфат (III б), у которого ингибирующая активность в случае АХЭ на порядок меньше, чем для других исследованных соединений. Это объясняется менее четко выраженной сорбцией ФОИ на активной поверхности фермента вследствие того, что две изопропильные группы создают неблагоприятные для протекания реакции стереоэффекты, приводящие к снижению ингибирующей активности.

Таблица 34. Кинетические параметры взаимодействия 2-замещенных-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазифосфоланов с АХЭ и БуХЭ



№ соединения	R	АХЭ		БуХЭ	
		$K_i$ , М	$pK_i$	$K_i$ , М	$pK_i$
V		$1,70 \cdot 10^{-3}$	2,75	$3,6 \cdot 10^{-4}$	3,44
VI		$9,8 \cdot 10^{-5}$	4,00	$3,0 \cdot 10^{-5}$	4,76
VII		$8,9 \cdot 10^{-4}$	3,04	$1,1 \cdot 10^{-4}$	3,94
VIII		$6,8 \cdot 10^{-5}$	4,16	$1,7 \cdot 10^{-5}$	4,75

Интересно сравнение фосфорорганических производных *l*-эфедрина (Ia—в) и *d*-псевдоэфедрина (IIIa—в), которые различаются структурно (*эритро*- и *трео*-конфигурации алкалоидного скелета молекулы).

В ряду производных *l*-эфедрина (Ia—в) удлинение алкильных радикалов алкоксильных групп фосфорильной части молекул приводит к значительному возрастанию эффективности по отношению к АХЭ, «пик» активности наблюдается в случае *n*-бутильного радикала. Для *трео*-изомеров — производных *d*-псевдоэфедрина имеет место обратная зависимость — резкое снижение активности с увеличением алкильного радикала. В случае БуХЭ зависимость струк-

тура — эффективность для обоих рядов соединений является качественно аналогичной (рис. 29).

В литературе отсутствуют данные по антихолинэстеразной активности 1,3,2-оксазафосфоланов. Важность исследований данных соединений обусловлена прежде всего существенной ролью циклических фосфатов во многих физиологических и биохимических процессах. Значительное искажение геометрии фосфорного тетраэдра в пятичленных структурах и вызванные этим изменения

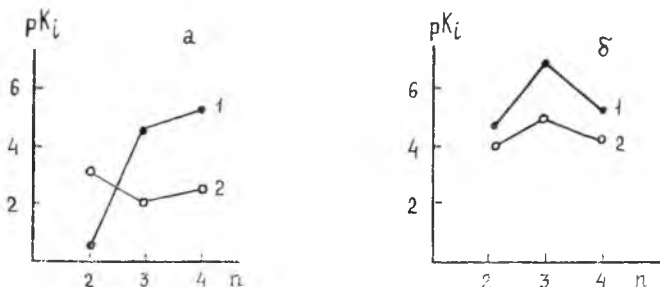


Рис. 29. Зависимость ингибирующего действия эфедриновых (1) и псевдоэфедриновых (2) производных от структуры алкоксильных групп в случае АХЭ (а) и БУХЭ (б)

в характере внутримолекулярных элементарных взаимодействий предопределяют известную специфичность реакционной способности таких молекул. Установлено, что соединения с пятичленным кольцом обладают высокой биологической активностью. В связи с этим была изучена ингибирующая активность 2-замещенных-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфоланов, синтезированных на основе *d*-псевдоэфедрина. Результаты кинетического изучения взаимодействия исследованных фосфорорганических соединений с АХЭ и БУХЭ представлены в табл. 34.

Из данных табл. 34 следует, что наличие в фосфорильной части винилалленового фрагмента приводит к максимальной способности угнетения ферментов АХЭ и БУХЭ соединением VI, т. е. наличие сопряженных двойных связей, комплементарных активной поверхности холинэстеразы, создает благоприятные условия для протекания реакции. Высокой активностью обладает также и соединение VIII с диэтиламинофрагментом в фосфорильной части молекулы.

Включение в состав молекулы 1,3,2-оксазафосфолана гидрофобного пиперидинового кольца ведет к снижению ингибирующей способности, что можно объяснить стерическими факторами, затрудняющими сорбцию ингибитора на поверхности эстераз.

1,3,2-Оксазафосфолан (V), содержащий в своем составе метоксисирадикал, обладает наименьшей способностью угнетать холин-

эстеразу. Данный факт можно объяснить, если учесть, что в случае БУХЭ наличие гидрофильного кислорода в радикале ослабляет гидрофобные взаимодействия, которые, как было показано в работах М. И. Кабачника, А. П. Бресткина, М. Я. Михельсона и др., играют решающую роль в процессе ингибирования холинэстеразы.

В отношении второго фермента в молекуле данного ФОИ отсутствует выраженный заряд для ион-ионного взаимодействия с анионным центром холинэстеразы, имеющего важное значение в случае АХЭ. Интересно также отметить, что соединение V в отличие от других 1,3,2-оксазафосфоланов оказалось неконкурентным обратимым ингибитором для обоих ферментов.

Таким образом, среди группы изученных *l*-эфедриновых и *d*-псевдоэфедриновых фосфорорганических производных обнаружен широкий спектр эффектов от соединения Ia, не взаимодействующего с ацетилхолинэстеразой, до высокоспецифического обратимого ингибитора бутирилхолинэстеразы — соединения Iv. Изменение свойств изученных соединений связано с различиями в структуре исследованных производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание химических, электрохимических методов с привлечением квантово-химических расчетов позволяет более детально вникать в проблему синтеза новых физиологически активных веществ и исследовать взаимосвязи между строением и биологической активностью органических соединений, в частности эфедриновых алкалоидов и их производных.

С помощью методов квантовой химии можно не только прогнозировать направление той или иной химической реакции, но и предсказывать потенциальную биологическую активность целевых продуктов, так как они дают информацию о значениях таких важных параметров молекул, как потенциал ионизации, распределение заряда, спиновой плотности, дипольного момента и другие, в зависимости от которых в живых организмах протекают разнообразные биохимические процессы.

Преимущество электрохимических процессов в отличие от классических методов органической химии заключается в более высокой чистоте целевых продуктов, стерео- и региоселективности протекания указанных процессов. Часто только электрохимическими методами можно синтезировать труднодоступные вещества, как это показано на примере синтеза фосфорсодержащих производных эфедриновых алкалоидов с фосфорным фрагментом в ароматическом кольце. Осуществить аналогичный синтез, используя известные методы органической химии, в данном случае невозможно. Следовательно, электрохимические синтезы в ряде случаев являются уникальными и использование их для синтеза новых физиологически активных веществ открывает большие перспективы в синтетической органической химии.

Необходимо отметить целесообразность более широкого внедрения электрохимических методов в малотоннажные производства и, в частности, в фармацевтическую промышленность. Здесь опре-

деляющими являются селективность процесса, высокая степень конверсии сырья, чистота и связанная с ней стабильность получаемых продуктов. Последнее особенно важно для фармацевтической промышленности, так как от этого зависят эффективность и экономическая целесообразность производства лекарственных препаратов.

По мнению авторов, большие перспективы имеет применение методов электрохимии для экстракции алкалоидов из объектов растительного происхождения, приводящее к значительному повышению степени извлечения этих ценных в практическом отношении лекарственных средств.

На примере анализа строения эфедриновых алкалоидов и их производных показано удовлетворительное согласие данных рентгеноструктурного анализа с результатами квантово-химических расчетов, что позволяет использовать чисто теоретический подход при установлении структуры органических соединений. Однако наиболее полную информацию о структурах молекул можно получить при осуществлении этих взаимно дополняющих методов.

Эти и ряд других соображений, высказанных нами в данной книге, должны составить основу будущих научных поисков, направленных на развитие и совершенство исследований в области химии алкалоидов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Орехов А. П. Химия алкалоидов. М.: Химия, 1955. С. 672.
2. Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия. М.: Медицина, 1976. Т. 2.
- С. 577.
3. Государственная фармакопея. 10-е изд. М.: Медицина, 1968. С. 267.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1978. Ч. 1.
- С. 265.
5. Emde H. // Arch. Pharm. 1930. Bd. 268. S. 83—103.
6. Chen K. K. // Am. Pharm. Assoc. 1925. V. 14. P. 189—194.
7. Chen K. K. // Wisconsin Med. Journ. 1925. V. 24. P. 321—326.
8. Boyer P., Levi J. // Bull. Sciences pharmacol. 1929. V. 35. P. 431.
9. Преображенский Н. А., Генкин Э. Н. Химия органических лекарственных веществ. М.: Госхимиздат, 1953. С. 546.
10. Гекри Т. А. Химия растительных алкалоидов. М.: Госхимиздат, 1956.
- С. 669.
11. Emde H. // Arch. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 1906. Bd. 244. S. 418.
12. Emde H. // Arch. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 1906. Bd. 244. S. 269.
13. Emde H. // Arch. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 1907. Bd. 245. S. 662.
14. Emde H. // Arch. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 1909. Bd. 247. S. 54.
15. Schmidt E. // Apoth. Ztg. 1910. Bd. 25. S. 677.
16. Schmidt E. // Arch. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 1906. Bd. 244.
- С. 239.
17. Spath E., Göhring R. // Monatsh. Chem. 1920. Bd. 41. S. 319.
18. Späth E. // Ber. Dtsch. chem. Ges. 1925. Bd. 58. S. 197.
19. Eberhard A. // Arch. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 1915. Bd. 258.
- С. 97.
20. Фельдман И. Х., Бельцова Н. Н., Шнесина А. А. // Журн. прикл. химии. 1962. Т. 35. С. 1364—1368.
21. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971. С. 39—45.
22. Михалев В. А., Дорохова М. И., Смолина Н. Е. // Журн. общ. химии. 1959. Т. 29. С. 3488.
23. Fourneau E. // J. Pharm. Chim. 1904. V. 20. P. 481.
24. Fourneau E., Kanao S. // Bull. Soc. chim. France. 1924. V. 35. P. 614.
25. Дашевский В. Г. Конформации органических молекул. М.: Химия, 1974.
- 432 с.
26. Ногради М. Стереохимия. Основные понятия и приложения. М.: Мир, 1984. С. 391.

27. Wertz D. Z., Hicks G. W. // S. Phys. Chem. 1980. V. 85. P. 521.
28. Илюел Э., Аллинжер И., Энжиал С. Конформационный анализ. М.: Мир, 1969. С. 592.
29. Rush J. J. // Chem. Phys. 1977. V. 47. P. 3936.
30. Rush J. J., Jaylor J. J. // J. Chem. Phys. 1977. V. 57. P. 234.
31. Rush J. J., Jaylor J. J., Hekens W. W. // J. Chem. Phys. 1974. V. 42. P. 623.
32. Rush J. J., Jaylor J. J. // J. Chem. Phys. 1975. V. 32. P. 215.
33. Орвил-Томас В. Дж. Внутреннее вращение молекул. М.: Мир, 1977. С. 510.
34. Пудовик А. Н. Конформационный анализ элементоорганических соединений. М.: Наука, 1984. С. 310.
35. Минкин В. И., Осипов О. А., Жданов Ю. А. Дипольные моменты в органической химии. Л.: Химия, 1968. 246 с.
36. Верещагин А. Н. Поляризуемость молекул. М.: Наука, 1980. С. 178.
37. Зацепин В. Н. // Оптика и спектроскопия. 1977. Т. 43, № 3. С. 583.
38. Дашевский В. Г. Конформационный анализ органических молекул. М.: Химия, 1980. С. 350.
39. Portoghese P. S. // J. Med. Chem. 1967. V. 10. P. 1057.
40. Каримов М., Юнусов Т. К., Леонтьев В. В., Накибаева А. // Узб. хим. журн. 1982. № 4. С. 34.
41. Спассов Ж. Ж., Радеглия Р. // Докл. Болг. АН 1980. Т. 33, № 8. С. 1085.
42. Govgren K., Nilsson Y., Zars // Acta Pharm. Secs. 1977. V. 14. P. 30.
43. Hearn R. A., Freeman Z. R., Bugg C. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. P. 7150.
44. Хигаси К., Баба Х., Рембаум А. Квантовая органическая химия. М.: Мир, 1967. С. 379.
45. Минкин С. И., Симкин Б. Я., Миняев Р. М. Квантовая химия органических соединений. Механизм реакций. М.: Химия, 1986. С. 82.
46. Berlin R. // Acta Cryst. 1971. V. 27. P. 381.
47. Hearn R. A., Bugg C. E. // Acta Cryst. 1972. V. 28. P. 3662.
48. Mathen N., Palenik Z. J. // Acta Cryst. 1977. V. 33. P. 1016.
49. Carlström D., Bergin R., Falkenber Z. // Quart. Rev. Biophys. 1973. V. 6. P. 257.
50. Rier J. S. // J. Pharm. Exp. 1968. V. 167. P. 75.
51. Дьюар М. Теория молекулярных орбиталей в органической химии. М.: Мир, 1972. С. 310.
52. Mazurek A. R. // Wiad. Chem. 1982. V. 36, N 78. P. 443.
53. Каримов М., Накибаева А., Юнусов Т. К. // Узб. хим. журн. 1981. № 3. С. 40.
54. Благо Х., Черванна О., Ковар Я. Основы стереохимии и конформационного анализа. М.: Химия, 1974. С. 104.
55. Губанов В. А., Жуков В. П., Литинский А. О. Полуэмпирические методы молекулярных орбиталей в квантовой химии. Новосибирск: СО Наука, 1976. С. 420.
56. Weinberg N. Z., Brown E. A. // J. Org. Chem. 1966. V. 31. P. 4054—4058.
57. Греков А. П., Веселов В. Я. // Усп. хим. 1978. Т. 47. С. 1200.
58. Максютин Н. П., Комиссаренко Н. Ф., Прокопенко А. П. и др. Растительные лекарственные средства. Киев: Здоровье, 1985. С. 260.
59. Толкачев О. Н., Шемерянкин Б. В., Пронина Н. В. // Химия природн. соед. 1983. № 4. С. 415—428.
60. Пономарев В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья. М.: Медицина, 1976. С. 65.
61. Лазуревский Г. В., Терентьева И. В., Шамшури А. А. Практические работы по химии природных соединений. М.: Высшая школа, 1966. С. 335.

62. Гринкевич Н. И., Сафронич Л. Н. Химический анализ лекарственных растений. М.: Высшая школа, 1983. С. 174.
63. Выгон В. Г., Шавлинский А. Н., Чугунов А. М., Пращурович Л. И. // Состояние и перспективы исследований биологически активных веществ из растений и создания на их основе лекарственных препаратов: Сб. научн. трудов ВИЛР. М., 1983. С. 96—101.
64. Шапковский Ф. М. Опыты внедрения непрерывно действующих установок на сахарных заводах УССР. М.: Госхимиздат, 1963. С. 180.
65. Гавриленко И. В. Маслоэкстракционное производство. М.: Госхимиздат, 1960. С. 210.
66. А. с. 515518 СССР. Оpubл. в Б. и. 1976. № 20. С. 13.
67. Бойко В. Д., Мизиненко И. В. // Хим.-фарм. журн. 1970. № 9. С. 38—41.
68. Menssen H. G. // Pharm. Int. 1982. V. 32, N 5. P. 207—215.
69. Балабудкин М. А. // Способы расчета, масштабирования и промышленного применения роторно-пульсационных аппаратов. Серия: Химико-фармацевтическая промышленность. ЦБНТИмедпром. 1977. № 7. С. 59.
70. Ткачев С. В. // Технология лекарств и фитохимических препаратов. Ч. 2: Научные труды Пермского гос. мед. ин-та. Пермь, 1973. С. 56.
71. Новиков А. А., Аймухамедова Г. Ф., Рукавишников Е. П. и др. Органическая химия и пути развития химических производств Киргизии. Фрунзе: Химия, 1976. С. 102.
72. Громова Н. А., Розенцвейг П. З. // Мед. пром. СССР. 1965, № 2. С. 42—45.
73. Гинзбург Е. И., Гаврилов Н. И. // Журн. прикл. химии. 1947. № 1—2. С. 121—128.
74. Auterhoff H. // Arzneimittel-Forschung. 1953. N 3. S. 530—534.
75. Дорош Т. П., Алексеев В. С. // Фармацевтичн. журн. 1960. № 6. С. 45—47.
76. Дорош Т. П., Тукало Е. А. // Фармацевтичн. журн. 1961. № 1—3. С. 44—48.
77. А. с. 158281 СССР. Оpubл. в Б. и. 1963. № 21. С. 16.
78. Сарсенбаева Г. М., Терентьева М. М., Приходько Н. А. // Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных средств из растительного сырья. Всесоюз. научн. конференция: Тез. докл. М., 1985. С. 9—10.
79. Имангалиев Т. А., Надиров К. С., Каримсаков К. Е. и др. // Там же. С. 85.
80. Балхибеков М. К., Абдраманова А. А., Журинов М. Ж. // Перспективы развития химической промышленности в Красноярском крае. II Всесоюз. научно-практическая конференция: Тез. докл. Красноярск, 1982. С. 88—89.
81. Вдовико Е. А., Похмелкина С. А., Петренко В. В. // Химия природн. соед. 1972. № 3. С. 334—336.
82. Чхатарашвили А. Е., Схиладзе Р. А., Богоришвили Б. С., Миргулия И. И. // Материалы I съезда фармацевтов Грузии: Тез. докл. Тбилиси, 1978. С. 94—95.
83. Рязанова Н. А. // Сборник научных трудов Иркутского гос. мед. ин-та, посвященный 40-летию со дня его основания. Иркутск, 1959. С. 142—146.
84. Арёалы лекарственных и родственных им растений СССР: Атлас. Л.: Химия, 1983. С. 5.
85. Закирова Б. З., Омуркамзинова В. Д., Ерисанова М. С. // Внедрение научно-исследовательских и производственно-технических работ по химии и химической технологии: Тез. докл. Караганда, 1985. С. 201.
86. Тараскина К. В., Чумбалов Т. К. // Мед. промышл. СССР. 1963. №3. С. 38.
87. Омуркамзинова В. Б., Пашинина Л. Т., Ержанова М. С. // Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных веществ из растительного сырья: Тез. докл. М., 1985. С. 14.
88. А. с. 137984 СССР. Оpubл. в Б. и. 1961. № 9. С. 36.

89. Омуркамзинова В. Б., Ержанова М. С., Пашина Л. Г., Рахмадиева С. Б. // Сборник работ по химии. Алма-Ата, 1985. С. 235.
90. Чумбалов Т. К., Чекменева Л. Н., Поляков В. В. // Химия природн. соед. 1977. № 2. С. 278.
91. Горьев М. И., Сазонова Р. Н., Шабанова И. М. // Журн. прикл. химии. 1958. Т. 31, № 2. С. 289—298.
92. Chen K. K., Schmidt C. F. // J. Pharmacol. 1924. V. 24. P. 339.
93. Массажетов П. С. // Фармация и фармакол. 1938. № 6. С. 17—26.
94. Chen K. K., Schmidt C. F. // Ch. Med. Journ. 1925. V. 25, N 3. P. 982.
95. Schoetzow R. E., Needham G. H. // J. Am. pharm. Assoc. 1926. V. 15. P. 1070.
96. Feng C. T., Read B. E. // Ch. Journ. Physiol. 1928. N 2. P. 87—92.
97. Noguchi M., Naka Y. // J. Pharm. Soc. Jap. 1978. V. 98, N 7. P. 923—928.
98. Лыкова Р. В. // Хим.-фарм. журн. 1986. № 11. С. 1331.
99. Nandi R. C., Ray G. K. // Indian J. Pharm. 1953. N 15. P. 23.
100. Лыкова Р. В. // Хим.-фарм. журн. 1984. № 4. С. 466.
101. Михайлова И. Н., Преображенская М. Н., Кадатский Г. М. // Хим.-фарм. журн. 1975. № 11. С. 49—52.
102. Хроматография в тонких слоях / Под ред. Э. Шталя; Пер. с нем. М.: Мир, 1965. С. 287.
103. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии / Пер. со словац. М.: Мир, 1980. Ч. I. С. 51—53.
104. Batma F., Ibrahim M. // Anal. Lett. 1984. N 16, P. 1793.
105. Agnes Z., Maria G. Z. // Acta Pharm. Hung. 1975. N 3. P. 101.
106. Фудзимото О. С. Э. // Реф. журн. хим. 1960. № 15. С. 426.
107. Каган Ф. Е., Митченко Ф. А., Кириленко Л. О., Кочет Т. О. // Фармацевтич. журн. 1979. № 5. С. 49.
108. Медведовский А. О. // Фармацевтич. журн. 1971. № 5. С. 70.
109. Медведовский А. О. // Фармация. 1972. № 1. С. 41.
110. Lemahieu G., Resibais B. // Ann. pharm. Frans. 1980. N 28. P. 147.
111. Lemahieu-Hoge C., Lemahieu G., Resibais B. // Ann. pharm. Frans. 1973. N 11. P. 755.
112. Горьев М. И., Сазонова Р. Н., Мошкевич С. А. // Журн. прикл. химии. 1960. Т. 33. С. 748.
113. Попов Д. М., Расчетнова В. И. // Фармация. 1979. № 1. С. 33.
114. Тираспольская С. Г., Компанцева Е. В., Баженова О. О. // Фармация. 1982. № 3. С. 58.
115. Кафаджиев П., Булева Е. // Фармация (НРБ). 1977. № 6. С. 5.
116. Вайсман Г. А. // Мед. промышл. СССР. 1950. № 5. С. 3.
117. Robertson D. L., Fumi M., French W. H. // Can. J. Pharm. Sci. 1972. N 2. P. 45.
118. А. с. 1048404 СССР. Оpubл. в Б. и. 1983. № 38.
119. Коваленко Л. И., Яскина Д. З., Соловьева Т. И. // Фармация. 1974. № 2. С. 44.
120. Ибрагимов Х. П., Рустамов Х. Р. // Докл. АН УзССР. 1970. № 7. С. 30.
121. Hassan M. M., Zubrir M., Uppol Mossa J. E. // Pharm. Hung. 1971. N 5. P. 267.
122. Краткий справочник химика. М.; Л.: Химия, 1964. С. 467.
123. А. с. 721716 СССР. Оpubл. в Б. и. 1980. № 10. С. 164.
124. Mehuardtova Z., Proksa B. // Farm. obr. 1985. N 6. P. 257.
125. Akura E., Masayoshi T., Rieko M., Nobuhari T. // Bull. Nat. Inst. Hyg. Sci. 1983. V. 101. P. 1.
126. Zyzyński W., Rembielinski K., Milszynska-Woitulewicz J. // Acta pol. pharm. 1984. N 1. P. 62.

127. Лыкова Р. В. // Хим.-фарм. журн. 1987. № 10. С. 1236—1238.
128. Аксельруд Г. А. Массообмен в системе твердое тело — жидкость. Львов: Изд-во Львовского ун-та, 1970. 187 с.
129. Броунштейн Б. И., Железняк А. С. Физико-химические основы жидкостной экстракции. М.: Химия, 1966. С. 318.
130. Гончаренко Г. К., Нишанов Н., Генгринович А. И. // Хим.-фарм. журн. 1977. № 7. С. 109—111.
131. Литвинов В. Л., Ветров П. П. // Хим.-фарм. журн. 1982. № 4. С. 465.
132. Газалиев А. М., Фазылов С. Д., Журинов М. Ж. // Химия природн. соед. 1987. № 6. С. 862—864.
133. Hansch C., Fujita T. // J. Am. Chem. 1964. V. 86, N 8. P. 1616—1626.
134. Parascandola J. // Pharmacy in History. 1974. V. 15, N 2. P. 3—12.
135. Мулдахметов З. М., Журинов М. Ж., Минаев Б. Ф. Квантовая электрoхимия алкалоидов. Алма-Ата: Наука, 1986. 176 с.
136. Голендер В. Е., Розенблит Л. Б. Автоматизация научных исследований в химии. Рига: Зинатне, 1975. С. 41—45.
137. Glader D. // Science. 1975. V. 190, N 422. P. 1327—1330.
138. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию. М.: ИЛ 1957. С. 7.
139. Leo A., Hansch C., Elkins D. // Chem. Rev. 1971. V. 71, N 6. P. 525—616.
140. Сахляну В. Химия, физика и математика жизни / Пер. с рум. М.: Мир, 1970. С. 68—72.
141. Пюльман Б. Электронная биохимия. М.: Наука, 1966. С. 103.
142. Голендер В. Е., Розенблит Л. Б. Вычислительные методы конструирования лекарств. Рига: Зинатне, 1978. С. 58.
143. Комский А. С. // Хим.-фарм. журн. 1976. Т. 10, № 5. С. 69—74.
144. Голиков С. Н., Кузнецов С. Г., Зацепин Э. П. Стереоспецифичность действия лекарственных веществ. Л.: Медицина, 1973. С. 14, 17.
145. Петков В. Лекарство, организм, фармакологический эффект. София: Медицина и физкультура, 1974. С. 16.
146. Натрадзе А. Г. Химия лекарственных веществ. М.: Знание, 1969. С. 3—7, 59.
147. Брусенцов П. А., Точилкин А. И. Биологически-активные соединения. М.: Наука, 1968. 260 с.
148. Гиллер С. А. Конструирование лекарств // Наука и человечество. М.: Наука, 1968. С. 368—383.
149. Cramer R. D., Redle G., Berikoff C. E. // J. Med. Chem. 1977. V. 17. P. 533—535.
150. Hansch C., Leo A., Elkins D. // J. Soc. 1974. N 2. P. 57—69.
151. Харкевич Д. А. Фармакология. М.: Медицина, 1987. С. 129.
152. Curtis F. R. // J. Pharmacol. and. Exp. Therapeutics. 1928. V. 35. P. 321—325.
153. Welsh L. H. // J. Am. Chem. Soc. 1947. V. 69. P. 128—136.
154. Welsh L. H. // J. Am. Chem. Assoc. 1952. V. 41. P. 545—547.
155. Schaumann O. // Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 1928. V. 138. P. 208—218.
156. Chen K. K. // J. Pharmacol. and Therapeutics. 1929. V. 36. P. 363—400.
157. Chen K. K., Chen A. L. // Am. pharm. Assoc. 1933. V. 22. P. 813—819.
158. Lehman G., Kandall L. O. // Pharmacol. and Exp. Therapeutics. 1948. V. 93. P. 115—125.
159. Quevauvillier A. // Ann. pharm. France. 1949. V. 7. P. 98—101.
160. Rubin N., Day A. R. // J. Org. Chem. 1940. V. 5. P. 54—60.
161. McLeod D. S., DeKay H. G. // J. Am. Pharm. Assoc. 1940. V. 29. P. 277—281.
162. Пат. 1749361 США. Оpubл. в Chemisches Zentralblatt. 1930. N 1. P. 3330.

163. Пат. 2478191 США. Оpubл. в *Chemisches Zentralblatt*. 1949. N 22. P. 9389.
164. Пат. 4345 Японии. Оpubл. РЖХим. 1964. № 13. 13н241П.
165. А. с. 468916 СССР. Оpubл. в Б. и. 1975. № 16. С. 65.
166. Каримов М., Накибаева А., Юнусов Т. К. // Узб. хим. журн. 1980. № 5. С. 21.
167. Мурзаабдуллаев А. Б., Асланов Х. А., Кушмурадов Ю. К. // Узб. хим. журн. 1976. № 2. С. 39.
168. Пирмухамедов Н. А., Асланов Х. А., Садыков А. С. // Узб. хим. журн. 1969 № 4. С. 57.
169. Абдувахобов А. А., Хакимов Ю. Р., Майзель Е. Б. и др. // Докл. АН СССР. 1978. Т. 241. № 1. С. 227.
170. Пат. 1954432 США. Оpubл. в *Chemisches Zentralblatt*. 1934. № 11. P. 273.
171. Пат. 246387 Швейцарии. Оpubл. в *Chemical Abstracts*. 1949. № 19. P. 7647.
172. Пат. 3632585 США. Оpubл. в РЖХим. 1972. № 20. 20н396П.
173. Мидзусима С. Строение молекул и внутреннее вращение. М.: ИЛ, 1957. 263 с.
174. Бокий Н. Г., Стручков Ю. Т., Калинин А. Е. и др. // Кристаллохимия. М.: ВИНТИ, 1977. С. 56.
175. Frenz B. A. // *Computing in crystallography*. Delft, Univ. Press. Delf. Holland, 1978. P. 64.
176. Абдувахобов А. А., Туремуратов К., Асланов Х. А. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1973. № 1. С. 219—221.
177. Абдувахобов А. А., Хакимов Ю. Р., Асланов Х. А., Садыков А. А. // Докл. АН УзбССР. 1977. № 4. С. 39—41.
178. Хакимов Ю. Р., Абдувахобов А. А., Садыков А. А., Асланов Х. А. Докл. АН УзбССР. 1977. № 9. С. 33—38.
179. Абдувахобов А. А., Садыков А. А., Далимов Д. Н., Асланов Х. А. Алкалоиды и их производные как инструмент для изучения холинергической системы. Ташкент, 1984. 288 с.
180. Черкасов Р. А., Овчинников В. В., Пудовик М. А., Пудовик Н. А. // Успехи химии. 1982. Т. 51. С. 1305.
181. Пудовик М. А., Овчинников В. В. и др. // Успехи химии. 1983. Т. 52. С. 640.
182. Cooper D. B., Harrison J. M., Janch J. D. // *Tetrahedron Lett*. 1974. V. 46. P. 2697.
183. Фельдман И. Х., Берлин А. И. // Журн. общ. химии. 1962. Т. 32. С. 575.
184. Kawashima Jakeyuke // *J. Jap. Chem*. 1979. V. 33. P. 1027.
185. Friedman O. M., Seligman A. M. // *J. Am. Chem. Soc*. 1953. V. 76. P. 655.
186. Richter W. // *Chem. Ber*. 1984. V. 117. P. 2328.
187. Talkmith H., Britton E. C. // *J. Org. Chem*. 1959. V. 24. P. 705.
188. Hall C. R., Williams N. S. // *J. Chem. Soc*. 1981. P. 2746.
189. Devillers J., Iran L. T., Nakech J. // *Bull. Soc. Chim. Franc*. 1970. P. 182.
190. Cooper D. B., Mathis F., Navech J. // *J. Chem. Soc. Perkin. Trans*. 1974. V. 1 P. 505.
191. Devillers J., Navech J. // *Bull. Soc. Chim. Franc*. 1970. P. 4341.
192. Hall C. R., Williams N. S. // *Tetrahedron Lett*. 1980. V. 21. P. 4959.
193. Cooper D. B., Hall C. R., Harrison J. M., Inch T. D. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans*. 1977. V. 1. P. 1969.
194. Hall C. R., Inch T. D. // *Tetrahedron Lett*. 1980. V. 36. P. 2059.
195. Cullis P. M., Rous A. J. // *J. Am. Chem. Soc*. 1985. V. 107. P. 6721.

196. Cullis P. M., Jagrossi A., Rous A. J. // J. Am. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 7869.
197. Abbott S. J., Jones S. R., Weinman S. A. // J. Am. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 2558.
198. Cullis P. M., Rous A. J., Schilling M. B. // J. Chem. Soc. 1987. V. 203. P. 996.
199. Cullis P. M., Jarvest R. L., Lowe G., Potter B. V. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981. P. 245.
200. Jarvest R. L., Lowe G. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979. P. 364.
201. Ipripett S. // Phosphorus Sulfur. 1976. V. 1. P. 89.
202. Navaratnom S., Land E. J., Parson S. J., Ahmad J. // Photo-Chem. and Photobiol. 1983. V. 38. P. 153.
203. Начева Р., Михайлова Д. // Фармация (НРБ). 1983. № 6. С. 37.
204. Schneider H. J., Lons M. // Org. Magn. Reson. 1981. V. 2. P. 133.
205. Ruscic B., Klasinc L. // Kem. u. ind. 1981. V. 30. P. 443.
206. Цветков Е. И., Кабачник М. И. // Успехи химии. 1971. Т. 40. С. 177.
207. Boudreau J. A., Brown C., Hudson R. F. // Chem. Commun. 1975. P. 679.
208. Brown C., Boudreau J. A., Aewiston B., Hudson R. F. // Chem. Commun. 1975. P. 504.
209. Hall C. R., Inch T. D., Lawton J. W. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1979. Pt. II. P. 2729.
210. Hall C. R., Inch T. D. // J. Polym. Chem. 1980. V. 54. P. 469.
211. Томилов А. П., Фиошин М. Я., Смирнов В. А., Майрановский С. Г. Электрохимия органических соединений. М.: Химия, 1967. С. 79.
212. Байзер М. Электрохимия органических соединений. М.: Мир, 1976. С. 731.
213. Томилов А. П., Фиошин М. Я., Смирнов В. А. Электрохимический синтез органических соединений. М.: Химия, 1976. С. 413.
214. Фиошин М. Я., Миркинд Л. А., Журинов М. Ж. // Успехи химии. 1973. Т. 42, № 4. С. 677—694.
215. Миркинд Л. А. // Успехи химии. 1975. Т. 44, № 11. С. 2088—2119.
216. Томилов А. П. // Успехи химии. 1961. Т. 30, № 12. С. 1462—1470.
217. Glauson-Koas // Acta chem. scand. 1952. V. 6. P. 569.
218. Пономарева А. А., Маркушина И. А. // Журн. общ. химии. 1963. Т. 33. С. 3955.
219. Weinberg N. // J. Org. Chem. 1968. V. 33. P. 4326.
220. Parker V. D., Burgett B. B. // Tetrahedron Lett. 1976. V. 41. P. 731.
221. Bellan B., Weinberg N. // J. Chem. Soc. 1963. V. 85, N 16. P. 2525.
222. Эфрос Л. С., Кумарев В. П., Захс Э. Р. // Химия природн. соед. 1967. № 2. С. 336—338.
223. Борхи А. Д. // Химия природн. соед. 1970. № 10. С. 1362—1363.
224. Kulka M. // Am. Chem. Soc. 1946. V. 68. P. 2472.
225. Садыков А. С. // Журн. общ. химии. 1974. № 10, № 7. С. 1710.
226. А. с. 70302 СССР. Оpubл. в Б. и. 1950. № 7.
227. Kulka N. // J. Am. chem. Soc. 1946. V. 70. P. 2573.
228. Gochram J., Littl W. // J. Org. Chem. 1961. V. 26. P. 808.
229. А. с. 166654 СССР. Оpubл. в Б. и. 1964. № 23.
230. Kirkbrigt G. F., Stock J. T., Ribliese R. D., Bobbit J. M. // J. Elektrochem. Soc. 1969. N 6. P. 219—221.
231. А. с. 408947 СССР. Оpubл. в Б. и. 1973. № 48.
232. Журинов М. Ж., Захаров В. П., Имангалиев Т. А. // Новости электрохимии органических соединений. Рига: Зинатне, 1973. С. 82.
233. Серикбаев Б. А. Электрохимическое окисление опийных алкалоидов: Дис. ... канд. хим. наук. М., 1978. 148 с.
234. Журинов М. Ж., Серикбаев Б. А., Захаров В. П., Имангалиев Т. А. // Химическая технология и силикаты. Алма-Ата: Наука, 1974. С. 334—336.

235. Hees U., Hiller R., Schoredes R., Gründeman F. // J. Prakt. Chem. 1977. V. 319. P. 568.
236. Becker J. Z., Miller L. L., Sternitz F. R. // J. Elektroanal. chem. 1976. V. 68. P. 181—191.
237. Бектаев Б. К., Журинов М. Ж., Каримсаков К. Е. // Химические основы гидротермальных способов переработки материалов металлургической и химической промышленности. Караганда: Изд-во КарГУ, 1984. С. 9—12.
238. Hoytink G., Schooten G. // Van-Rec. Trav. Chim. 1952. V. 7. P. 1089.
239. Hoytink G., Schooten G., Boer V. E., Aalbersberg W. // Van-Rec. Trav. Chim. 1954. V. 73. P. 355.
240. Felles M., Sichankowa A., Doskocilowa D. // Goll. Chem. tech. Chem. Commun. 1969. V. 34. P. 1976.
241. Хомутов Н. Е., Цодиков В. В. // Журн. им. Д. И. Менделеева. 1969. Т. 14, № 2. С. 223—225.
242. Цодиков В. В., Борхи Л. Д., Бруздь В. Г. и др. // Химия природн. соед. 1967. № 1. С. 112—113.
243. Хомутов Н. Е., Цодиков В. В. // Электрохимия. 1967. Т. 3, № 12. С. 1427—1433.
244. Левченко В. В. // Журн. общ. химии. 1948. Т. 18, № 7. С. 1237.
245. Гравецкий А. А., Левченко В. В. // Журн. общ. химии. 1947. Т. 17. С. 1564.
246. Oka S., Magia J. // J. Elektrochem. Soc. Jap. 1955. V. 23. P. 547.
247. Stock J. // J. Chem. Soc. 1949. V. 24. P. 653.
248. Pichim F., Stock J. // J. Chem. Eng. 1953. V. 60. P. 1204.
249. Безуглый В. Д., Шаповалова В. А., Жукова Т. В. // Журн. общ. химии. 1978. Т. 48, № 12. С. 2748.
250. Breuer B., Buchanan G., Duewell H. // J. Chem. Soc. 1944. V. 31. P. 360.
251. Майрановский С. Г., Барашкова И. В., Алашев Ф. Д. // Журн. физ. химии. 1961. Т. 35, № 2. С. 435—443.
252. Sehmakel C. O., Santhaman K. S., Elbing J. // J. Electrochem. Soc. 1953. V. 121, N 3. P. 345—353.
253. Имангалиев Т. А., Журинов М. Ж. // Электрохимия. 1983. Т. 19, № 1. С. 140.
254. Швицер Ю. Производство химико-фармацевтических и технико-химических препаратов / Пер. с нем. М.; Л.: ОНТИ МГКП СССР, 1934. С. 314.
255. Добронравова Е. К., Тележеницкова М. В., Шакиров Т. Т. // Химия гетероцикл. соед. 1976. № 3. С. 363—364.
256. Володина А. Д., Добронравова Б. К., Шакиров Т. Т. // Там же. С. 365—367.
257. Лошкарев М. А., Логинов Л. И., Пилавов Ш. Г. // Вопросы химии и хим. технологии. Харьков, 1980. № 61. С. 710.
258. Майрановский С. Г., Сеилова К. С., Алашев Ф. Д., Журинов М. Ж. // Электрохимия. 1987. Т. 23, № 23. С. 279—282.
259. Gonpow B. E., Bokris J. O., Lobrecvek B. // Commit of Elektrochem. Termodin. and kiner. Prok of the Sicht Meet. Poiteres. 1954. London, 1955. P. 207—230.
260. Surman P. // Arch. Pharm. 1979. V. 312, N 9. P. 734—740.
261. Thomas F. G., Giersi // J. Elektroanal. chem. 1983. V. 154, N 1—2. P. 239—260.
262. Габерман В., Габерманова С. // Фармакол. и токсикол. 1984. № 2. С. 62.
263. Бескоровайная С. С., Васильев Ю. Б., Багоцкий В. С. // Электрохимия. 1966. Т. 1, № 2. С. 167—174.
264. Хира Лал, Петрий О. А., Подловченко Б. И. // Электрохимия. 1965. Т. 1, № 1. С. 136.



265. Вольфкович Ю. М., Васильев Ю. В., Багоцкий В. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1969. № 9. С. 1898.
266. Наумов В. И., Смирнова Л. А., Афоношин Г. А., Тюрин Ю. М. // Электрохимия. 1971. Т. 7, № 12. С. 1872—1875.
267. Пашиногораяева И. И., Васильев Г. Я., Багоцкий В. С. // Электрохимия. 1970. Т. 6, № 3. С. 433—436.
268. Казаринов В. Е., Тысячная Г. Я. // Электрохимия. 1972. Т. 8, № 3. С. 396—399.
269. Корниченко А. Г., Миркин Л. А., Фиошин М. Я. // Электрохимия. 1968. Т. 6, № 4. С. 69.
270. Левина Л. Д., Колосова Г. М., Васильев Ю. Б. // Электрохимия. 1976. Т. 12, № 12. С. 1829—1832.
271. Хазова О. А., Васильев Ю. Б., Багоцкий В. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1965. № 9. С. 1531—1535.
272. Дамаскин Б. Б., Петрий О. А., Батракова Б. В. Адсорбция органических соединений на электродах. М.: Наука, 1968. С. 320.
273. Миркин Л. А., Фиошин М. Я., Дубинин А. Г. // Электрохимия, 1973. № 9. С. 257.
274. Хейфец В. Л., Ривлин И. Я. // Журн. прикл. химии. 1955. Т. 28. С. 69.
275. Хейфец В. Л., Красилов Б. С. // Докл. АН СССР. 1954. Т. 94. С. 101.
276. А. с. 308000 СССР. Оpubл. в Б. и. 1971. № 21.
277. А. с. 263592 СССР. Оpubл. в Б. и. 1970. № 8.
278. Еримбеков А. К., Журинов М. Ж. // Новости электрохимии органических соединений. Тула, 1976. С. 8—9.
279. Тюрин Ю. М., Володин Г. Ф. // Электрохимия. 1969. Т. 5. С. 1203.
280. Тюрин Ю. М., Володин Г. Ф., Афоншин Г. Н., Четырбок Л. Н. // Изв. вузов. Хим. и хим. технология. 1970. Т. 13, № 10. С. 1483.
281. Тюрин Ю. М., Володин Г. Ф., Падучева В. С. // Электрохимия. 1971. Т. 7. С. 1309.
282. Наумов В. И., Тюрин Ю. М. // Электрохимия. 1974. № 10. С. 413.
283. Фрумкин А. Е., Айказян Е. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1958. С. 202.
284. Галюс З. Теоретические основы электрохимического анализа. М.: Мир, 1974. С. 210, 336, 382.
285. Гороховская В. И., Гороховский В. М. Практикум по электрохимическим методам анализа. М.: Высшая школа, 1987. 191 с.
286. Есида К. Электроокисление в органической химии. М.: Мир, 1987. С. 62.
287. Юделевич В. И., Комарев Е. В., Ионин Б. И. // Хим.-фарм. журн. 1985. № 6. С. 668—685.
288. Анисимова В. С. Новые лекарственные препараты: Экспресс-информация. М.: ВНИИМИ, 1976. № 6. С. 2—24.
289. Кабачник М. И. Фосфорорганические вещества. М.: Наука, 1967. С. 14—17.
290. Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР / Под ред. М. А. Ключева, Э. А. Бабаяна. М.: Медицина, 1979. 211 с.
291. Молодых Ж. В., Анисимова Н. И., Кудрина М. А. и др. // Хим.-фарм. журн. 1983. № 3. С. 313—318.
292. Лекарственные средства, освоенные медицинской промышленностью в 1981 г.: (Каталог). М.: Медицина, 1982. 183 с.
293. Шрадер Г. Новые фосфорорганические инсектициды. М.: Мир, 1965. С. 90—95.
294. Noel N., Anantharaman I., Udura H. // Elektrochim. Acta. 1980. V. 25. N 8. P. 1080.
295. Comminelis C., Plathner E., Javet P. // Appl. Electrochem. 1980. V. 102. N 7. P. 753.

296. Topii S., Tahaka H., Sayo N. // J. Org. Chem. 1979. V. 44, N 6. P. 2938—2942.
297. Popov A. I., Geske D. H. // J. Am. Chem. Soc. 1958. V. 80. P. 1340.
298. Kolthoff J. M., Coetzee J. F. // J. Am. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 1852.
299. Higretto J., Jorefowiz M. // Elektrochem. Acta. 1974. V. 19. P. 809.
300. Хомченко И. Г., Земенский А. Г. // Электрохимия. 1983. Т. 19, № 1. С. 1544—1546.
301. Майрановский С. Г. Каталитические и кинетические токи в полярографии. М.: Наука, 1966. 287 с.
302. Мельников П. И. и др. // Журн. общ. химии. 1940. № 10. С. 1373.
303. Гилепси Р. Геометрия молекул. М.: Мир, 1975. С. 278.
304. Хайкин Л. С., Вилков Л. В. // Успехи химии. 1972. Т. 41, № 12. С. 2224.
305. Розенгарт В. И. Проблемы медицинской химии. М.: Медицина, 1973. С. 66—104.
306. Bergmann F. // Adv. Catalysis. 1955. N 10. P. 131—164.
307. Bergmann F., Wilson P. // J. Biol. Chem. 1950. V. 186. P. 691—703.
308. Bergmann F., Segal K., Shiront A., Furcel M. // Biochem. J. 1956. V. 63. P. 684—690.
309. Кабачник М. И., Абдувахабов А. Н., Асабекова И. И., Бресткин А. П. и др. // Успехи химии. 1970. Т. 39. С. 1050—1073.
310. Bergmann F. // Adv. Catalysis. 1958. V. 10. P. 131—164.
311. Mounter I. A., Tuck K. D., Alexander H. C., Dien D. I. H. // J. Biol. Chem. 1957. V. 226. P. 867—877.
312. Roskoski R. J. // Biochemistry. 1974. V. 3. P. 5141—5144.
313. Brestkin A. P., Rosengart E. V. // Nature. 1965. V. 205. P. 388—390.
314. Фукуто Т. Р. // Бюллетень ВОЗ. 1972. Т. 44. С. 33—34.
315. Fukuto T. R., Metcalf H. L. // J. Amer. chem. Soc. 1959. V. 81. P. 372—377.
316. Бресткин А. П., Брик И. Л., Гинцинская Л. И. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1968. № 9. С. 2122—2123.
317. Бресткин А. П., Годовиков Н. Н. // Успехи химии. 1978. Т. 47. С. 1609—1627.
318. Бресткин А. П., Брик И. А., Сегал А. А. // Докл. АН СССР. 1966. Т. 167. С. 1381—1384.
319. Голиков С. Н., Розенгарт В. И. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. Л.: Медицина, 1964. 382 с.
320. Яковлев В. А. Кинетика ферментативного катализа. М.: Наука, 1965. 248 с.
321. Ellman G. L. et al. // Biochem. Pharmacol. 1961. V. 7. P. 88—92.
322. Жданов Б. С., Розенгарт Е. В., Говырин В. А. и др. // Докл. АН СССР. 1976. Т. 231. С. 215—218.
323. Абдувахабов А. А., Авдеева В. А., Годовиков Н. Н. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1968. № 9. С. 2033—2036.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Глава 1. Строение и синтетические методы получения эфедрина . . . . .	5
1.1. Физико-химические константы и методы получения . . . . .	5
1.2. Структурная химия эфедриновых алкалоидов и их производных . . . . .	16
1.2.1. Конформационные характеристики органических молекул и методы их определения . . . . .	16
1.2.2. Кристаллическая и молекулярная структуры эфедриновых алкалоидов и их производных . . . . .	19
1.2.3. Конформационный анализ <i>l</i> -эфедрина . . . . .	31
Глава 2. Методы извлечения эфедрина и псевдоэфедрина из растительного сырья . . . . .	37
2.1. Методы выделения алкалоидов . . . . .	37
2.2. Извлечение эфедрина и псевдоэфедрина из растительного сырья . . . . .	41
2.2.1. Содержание алкалоидов в растительном сырье . . . . .	41
2.2.2. Методы извлечения <i>l</i> -эфедрина и <i>d</i> -псевдоэфедрина . . . . .	43
2.2.3. Очистка суммы алкалоидов от сопутствующих веществ . . . . .	44
2.2.4. Определение суммы алкалоидов в траве эфедры . . . . .	45
2.2.5. Разделение смеси алкалоидов . . . . .	45
2.3. Методы количественного определения алкалоидов эфедры . . . . .	46
2.4. Электрохимическое извлечение алкалоидов из травы эфедры . . . . .	50
Глава 3. Синтез новых физиологически активных производных <i>l</i> -эфедрина и <i>d</i> -псевдоэфедрина . . . . .	56
3.1. Структура органических веществ и их лекарственное действие . . . . .	56
3.2. Фармакологические свойства <i>l</i> -эфедрина . . . . .	63
3.3. Синтез биологически активных N- и O-производных <i>l</i> -эфедрина и <i>d</i> -псевдоэфедрина . . . . .	64
3.4. Оксазафосфоланы — производные эфедрина и их синтетические аналоги . . . . .	74
3.4.1. Синтез, строение и реакционная способность 1,3,2-оксазафосфоланов, производных эфедринных алкалоидов . . . . .	75
3.4.2. Строение и стереохимия реакций . . . . .	79
3.4.3. Реакционная способность . . . . .	82

<b>Глава 4. Электрохимия <i>l</i>-эфедрина, <i>d</i>-псевдоэфедрина и его производных</b>	<b>86</b>
4.1. Электрохимические реакции с участием природных соединений	86
4.1.1. Анодные реакции	86
4.1.2. Катодные реакции	90
4.2. Электрохимическое окисление <i>l</i> -эфедрина, <i>d</i> -псевдоэфедрина и их производных	93
4.2.1. Вольтамперометрия эфедрина на платиновом и графитовом электродах	93
4.3. Электросинтез новых физиологически активных производных <i>l</i> -эфедрина и <i>d</i> -псевдоэфедрина	100
4.3.1. Синтез 0,0-диалкил- <i>N-l</i> -эфедринил( <i>d</i> -псевдоэфедринил)-фосфатов	101
4.3.2. Электрохимический синтез роданэфедрина	110
4.3.3. Синтез диалкилфосфорилтиопроизводных <i>l</i> -эфедрина и <i>d</i> -псевдоэфедрина	113
4.4. Молекулярная и кристаллическая структура 2-метокси-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфолидина (LXXXII), полученного на основе <i>d</i> -псевдоэфедрина (II)	114
<b>Глава 5. Исследование антихолинэстеразной активности некоторых фосфорорганических производных <i>l</i>-эфедрина и <i>d</i>-псевдоэфедрина</b>	<b>117</b>
5.1. Механизм физиологического действия ингибиторов ацетил- и бутирилхолинэстеразы	117
5.2. Антихолинэстеразная активность фосфорорганических соединений	119
5.3. Изучение антихолинэстеразной активности фосфорорганических ингибиторов холинэстераз на основе эфедриновых алкалоидов	121
<b>Заключение</b>	<b>128</b>
<b>Литература</b>	<b>130</b>

Научное издание

**Журинов Мурат Журинович,  
Газалиев Арстан Мауленович,  
Фазылов Серик Драхметович**

**ХИМИЯ ЭФЕДРИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ**

*Утверждено к печати Ученым советом  
Института органического синтеза и углехимии  
Академии наук Казахской ССР*

Зав. редакцией *Г. И. Патлина*  
Редактор *Л. Г. Чернова*  
Художественный редактор *В. Н. Афуксениди*  
Оформление художника *В. А. Ващенко*  
Технический редактор *В. К. Горячкина*  
Корректор *А. Н. Утебаева*

ИБ № 3200

Сдано в набор 02.06.89. Подписано в печать 05.01.90. УГ11003.

**Формат** 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бум. тип. № 1. Литературная гарнитура. Высокая печать.

Усл. п. л. 8,37. Усл. кр.-отг. 8,54. Уч.-изд. л. 9,20.

Тираж 800. Заказ 153. Цена 1 р. 80 к.

Издательство «Наука» Казахской ССР  
480100, Алма-Ата, ул. Пушкина, 111/113  
Типография издательства «Наука» Казахской ССР  
480021, Алма-Ата, ул. Шевченко, 28

## НОВЫЕ КНИГИ

издательства «Наука» Казахской ССР

1990 год

Аубакирова Р. К., Дегтярева А. С., Пресняков А. А. *Закономерности развития эвтектоидных реакций в бинарных системах*. 11,7 л. Ориентировочная цена 2 р. 70 к.

Обобщен большой теоретический и экспериментальный материал по моделям эвтектических и эвтектоидных превращений в системах с разной кристаллохимической природой фаз и свойствам эвтектических и эвтектоидных композиций, широко используемых в машиностроительной промышленности. Дан принципиально новый подход к проблеме развития обеих реакций, которые рассматриваются с позиций поэтапного (стадийного) распада неустойчивого жидкого или твердого химического соединения за счет разделительной и выравнивающей диффузий.

Книга может служить практическим руководством по разработке на основе установленных закономерностей эвтектических и эвтектоидных превращений новых технологических режимов термической и термомеханической обработки для большой группы сплавов, композиционных и аморфных материалов, составы которых близки к эвтектическим и эвтектоидным концентрациям.

Монография предназначена для научных и инженерно-технических работников, аспирантов и студентов металлургических, машиностроительных, химических и физических специальностей.

*Исследование высокомолекулярных соединений* / Под ред. Б. А. Жубанова. 12,3 л. Ориентировочная цена 2 р. 50 к.

Обобщены данные теоретических и экспериментальных исследований реакций гидролитического превращения нитрилов и закономерности формирования фазового состава катализаторов на основе оксидов ванадия при парофазном окислении о-ксилола; синтеза полиэпоксиминов; арил-алициклического строения, полиамидоимидов; лазерохимических превращений полиамидокислот алициклического строения, а также нового класса термостойких полимеров на основе динитроимидов и эфирангидридов. Рассмотрены некоторые вопросы комплексобразования гидрофильных полимеров, механизма действия различных неорганических антипиренов при горении и пироли-

зе полимеров. Обсуждены результаты использования полиэтилена для получения композиционных материалов.

Книга рассчитана на специалистов, работающих в области химии и технологии мономеров и высокомолекулярных соединений.

С п е р а н с к а я Е. Ф. *Электрохимия рения*. 11,3 л. Ориентировочная цена 2 р. 30 к.

В монографии обобщены работы по электрохимии рения: электролизу его соединений с твердыми и ртутными электродами; восстановлению соединений рения с металлами и амальгамами; электроосаждению сплавов рения с рядом металлов и описанию их электрохимических свойств, полярографии соединений рения в различных средах и ее аналитическому приложению. Рассмотрены электрохимические способы отделения рения от сопутствующих компонентов; освещены вопросы о формах нахождения рения в электролитах различного состава и потенциалах окислительно-восстановительных процессов рения.

Исследованы вопросы механизма катодных процессов.

Книга рассчитана на научных работников, аспирантов, соискателей и преподавателей, работающих в этой области, а в качестве учебного пособия — для студентов, специализирующихся в области электрохимии.

Заказы направлять по адресу: 480100, Алма-Ата, ул. Пушкина, 111/113, издательство «Наука» Казахской ССР

Организации просим оформлять заявки на фирменном бланке, заверенном первым руководителем, главным бухгалтером, печатью.